Boletín Fármacos:
Uso Apropiado de los Medicamentos

Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos
http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 23, número 2 , mayo 2020



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. ***Boletín Fármacos*** incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelncliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: Uso Apropiado de Medicamentos 2020; 23(1)

Investigaciones

En medio de la pandemia por SARS-cov-2, se requiere prudencia con fármacos de consumo frecuente que incrementan el riesgo de neumonía

Joan-Ramon Laporte, David Healy

En la actual situación de pandemia por SARS-CoV-2, es absolutamente necesario evitar en lo posible la neumonía/neumonitis y sus factores de riesgo. El consumo de varios medicamentos de uso común aumenta el riesgo y las complicaciones de la neumonía.

Los medicamentos pueden aumentar el riesgo de neumonía o neumonitis porque deprimen la inmunidad y otros mecanismos de protección (por ej., inmunosupresores, antipsicóticos, algunos analgésicos opiáceos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), porque producen sedación, que puede aumentar el riesgo de aspiración, porque deprimen la ventilación pulmonar y favorecen la aparición de atelectasias (por ej., analgésicos opiáceos, fármacos anticolinérgicos, psicofármacos), o por una combinación de estos mecanismos.

El impacto sanitario de la asociación entre exposición a determinados fármacos e infección o neumonía depende de la prevalencia de uso de cada fármaco, la magnitud del riesgo relativo y la incidencia basal de infección o neumonía.

Fármacos que aumentan el riesgo de neumonía
Antipsicóticos (AP)
Los antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol entre otros) se asocian a un riesgo 1,7 a 3 veces mayor de ingreso hospitalario por neumonía [1,2,3,4,5,6], y de mortalidad por neumonía. Dado que el riesgo asociado a los AP de segunda generación no es más bajo que el de los de primera generación, se ha propuesto que los principales mecanismos son la sedación e hipoventilación resultante, los efectos anticolinérgicos y sus efectos sobre la inmunidad, más que los efectos extrapiramidales. Además, estos fármacos pueden ser causa de discinesia respiratoria, que puede ser confundida con asma u otras enfermedades pulmonares y dar lugar a un tratamiento inadecuado.

En vista de los daños inducidos por el consumo de AP para el tratamiento sintomático de la agresión y los síntomas psicóticos en pacientes de edad avanzada en residencias [7,8], en 2008 las agencias reguladoras europeas recomendaron limitar su prescripción a pacientes que no responden a otras intervenciones, y reconsiderar su prescripción en cada visita posterior, con seguimiento estrecho del paciente [9]. A pesar de estas advertencias, los AP son mayoritariamente prescritos a personas de edad avanzada en indicaciones no autorizadas [10], a dosis inadecuadas y por períodos demasiado largos [11,12,13]. En estas situaciones, los daños causados son considerables [14]. La variabilidad internacional en su consumo [15,16,17,18] se debe más probablemente a variabilidad en su prescripción en indicaciones no autorizadas, que a variabilidad en la prevalencia de trastornos mentales.

Por ejemplo, en Cataluña unas 90.000 personas de más de 70 años reciben tratamiento continuado con AP (media de siete suministros mensuales al año). De estas, unas 22.000 viven en residencias. Si se toma el estimador más bajo de riesgo relativo, de 1,7, si la incidencia anual de neumonía en los no expuestos es de 10% en una residencia, la incidencia en los expuestos será de 17%, y serían de esperar 70 casos adicionales de neumonía por cada 1.000 pacientes tratados (de 100 a 170). Para 20.000 personas expuestas que vivan en residencias, el número anual de casos adicionales sería 70 x 20 = 1.400.

Es importante recordar también que metoclopramida, proclorperacina y muchos otros fármacos prescritos para la náusea y otras molestias intestinales son esencialmente antipsicóticos, y pueden ser causa de discinesia tardía y respiratoria, así como de los demás problemas que se derivan del consumo de estos fármacos.

Fármacos anticolinérgicos
El consumo de fármacos anticolinérgicos incrementa el riesgo de neumonía en 1,6 a 2,5 veces [19,20,21]
.
Varios fármacos de diferentes grupos terapéuticos tienen efectos anticolinérgicos: antihistamínicos H1 (por ej., clorfenamina, difenhidramina, hidroxicina), antidepresivos (por ej., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, paroxetina), antiespasmódicos urinarios (por ej., flavoxato, oxibutinina, tolterodina), antiespasmódicos gastrointestinales (por ej., diciclomina, hioscina), medicamentos para el vértigo (por ej., meclicina, prometacina), antipsicóticos (sobre todo clorpromacina, clozapina, olanzapina y quetiapina), antiparkinsonianos (por ej., amantadina, biperideno, trihexifenidilo), analgésicos opiáceos, antiepilépticos (carbamacepina, oxcarbacepina) y otros.

Los fármacos anticolinérgicos son prescritos con frecuencia a personas de edad avanzada. Las estimaciones publicadas sobre prevalencia de consumo van de 4,3% a más de 20% [22,23,24,25]. El patrón de consumo varía de un país a otro; los de mayor prevalencia de consumo son codeína (asociada a paracetamol), antidepresivos (amitriptilina, dosulepina, paroxetina) y urológicos (predominantemente oxibutinina y tolterodina).

Muchos de estos medicamentos actúan por otros mecanismos que también pueden contribuir a los efectos sedantes y aumentar el riesgo de neumonía. El efecto anticolinérgico también puede contribuir a la producción de atelectasias en el contexto de una infección respiratoria vírica.

Analgésicos opiáceos
Los analgésicos opiáceos causan depresión respiratoria con la hipoventilación pulmonar resultante; algunos de ellos (codeína, morfina, fentanilo y metadona) también tienen efectos inmunosupresores. Incrementan el riesgo de neumonía y la mortalidad respiratoria en un 40 a 75% [26,27,28].

En 2018, unos 50 millones de personas en EEUU (15% de la población adulta, 25% entre los mayores de 65 años) recibieron una media de 3,4 prescripciones de analgésicos opiáceos, y 10 millones de personas reconocían consumo exagerado de analgésicos de prescripción médica [29]. En Europa en los últimos años el consumo de opiáceos suaves y fuertes ha aumentado, sobre todo entre las personas de edad avanzada [30,31]. Fentanilo y morfina son los opiáceos fuertes más consumidos, y más recientemente oxicodona. El tramadol, que es también inhibidor de la recaptación de serotonina, es el opiáceo suave más consumido. En dos estudios observacionales de publicación reciente, el consumo de tramadol, comparado con el de AINE, se asoció a una mortalidad 1,6 a 2,6 veces más alta [32,33] sobre todo en pacientes con infección y en pacientes con enfermedad respiratoria.

Hipnóticos y sedantes
Varios estudios han mostrado incrementos del riesgo de neumonía de 20% [34] a 54% [35] en consumidores de hipnóticos y sedantes, sobre todo los que se consumen junto con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (por ej., opiáceos, gabapentinoides).

En los países europeos de la OCDE, el consumo nacional de hipnóticos y sedantes muestra amplia variabilidad internacional, desde 5 DDD por 1.000 habitantes y día en Austria, a 68 en Portugal [36] y se concentra en las personas de edad avanzada. En Cataluña, un 38% de los mayores de 70 años consume por lo menos uno de estos fármacos [37].

Antidepresivos
En un estudio de cohortes en más de 130.000 pacientes, se registró un aumento de 15% de la morbidad respiratoria y un aumento de 26% de la mortalidad respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) expuestos a antidepresivos ISRS [38]. En otros estudios se ha registrado un aumento del riesgo en pacientes expuestos a la vez a antidepresivo y a otros depresores de sistema nervioso central.

En parte, estos resultados pueden ser consecuencia de las alteraciones rinofaríngeas de naturaleza extrapiramidal que estos fármacos pueden causar, lo que llevó a que en ensayos clínicos sobre un antidepresivo ISRS, un 5 a 10% de los pacientes fueran diagnosticados de rinofaringitis cuando en realidad se trataba de efectos de la distonía. En presencia de un riesgo de COVID-19, un error diagnóstico puede ser causa de problemas.

En los países europeos de la OCDE, el consumo de antidepresivos varía desde 11 DDD por 1.000 y día en Letonia, a 98 en Islandia [36]. En el Reino Unido entre 2008 y 2018 el número de prescripciones de antidepresivos se dobló [39].

Gabapentina y pregabalina
En diciembre de 2019 la FDA advirtió de un aumento de riesgo de neumonía e insuficiencia respiratoria grave asociada al consumo de gabapentinoides, sobre todo asociados a analgésicos opiáceos, hipnóticos y sedantes, antidepresivos y antihistamínicos [40]. En 2017 la EMA modificó la ficha técnica de gabapentina, e incluyó advertencias de depresión respiratoria grave, que puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes tratados [41,42].

La ficha técnica de gabapentina afirma que la incidencia de infecciones víricas en ensayos clínicos fue “muy frecuente” (más de 1 de cada 10 personas tratadas), y que la incidencia de neumonía y de infección respiratoria fue “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100). La ficha técnica de pregabalina advierte que en los pacientes tratados la incidencia de rinofaringitis es “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100) [43].

Gabapentina y pregabalina tienen una eficacia limitada en el tratamiento del dolor neuropático, y son ineficaces en sus principales usos (no autorizados) en la práctica: el dolor de espalda con posible radiculopatía [44,45,46]. A pesar de todo ello, desde 2002 el consumo se ha más que triplicado en EEUU [47,48] en el Reino Unido [49] y en otros países europeos [50,51] a menudo en combinación con analgésicos opiáceos e hipnóticos [52]

Inhibidores de la bomba de protones (IBP, omeprazol y análogos)
La reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana gástrica e intestinal inducida por estos fármacos también pueden incrementar el riesgo de neumonía. Dos metanálisis de estudios observacionales han mostrado incrementos de 34% [53] a 50% [54]. Estudios más recientes han confirmado la magnitud de este riesgo [55,56,57].

Numerosos estudios han mostrado un aumento disparado del consumo de IBP en los últimos años. Un 30% de la población en Francia [58], un 15% en el Reino Unido [59], un 19% en Cataluña [60], un 7% en Dinamarca [61] o un 15% en Islandia [62] reciben IBP sin justificación aparente en una tercera parte de los casos. Es por lo tanto esencial identificar a los pacientes que no necesitan estos fármacos, pero también es necesario ser consciente del rebote de los síntomas gástricos y de ansiedad que puede aparecer con su retirada.

Quimioterápicos antineoplásicos e inmunosupresores
Los pacientes que reciben estos fármacos son más susceptibles a las infecciones víricas y no víricas, y en general no deben abandonar el tratamiento. Sin embargo, entre un 20 y un 50% de los pacientes con cáncer incurable recibe quimioterapia en los 30 días anteriores a su fallecimiento. En pacientes con cáncer terminal, el uso de quimioterapia paliativa unos meses antes de la muerte da lugar a mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica y resucitación cardiopulmonar, y de morir en una unidad de cuidados intensivos [63]. En el contexto de la pandemia por COVID-19, pacientes, cuidadores y oncólogos deben tener mayor conciencia de los posibles riesgos para ellos y para los demás de planificar y proseguir una quimioterapia paliativa.

Muchos pacientes también reciben inmunosupresores para patologías inflamatorias crónicas como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumática de gravedad leve o moderada, a pesar de que estos fármacos sólo están indicados en pacientes con enfermedad grave que no responde a los tratamientos de primera línea. Muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de una retirada escalonada o una pausa de sus tratamientos durante un tiempo, con seguimiento de su estado clínico.

Los corticoides, tanto sistémicos como inhalados y en ocasiones tópicos o en gotas oculares, tienen efecto inmunosupresor e incrementan el riesgo de neumonía en pacientes con asma y en pacientes con EPOC [64,65]. Los pacientes con asma no deben abandonar los corticoides, pero muchos pacientes reciben corticoides inhalados para infecciones respiratorias altas. Por ejemplo, en Cataluña cada año 35.000 menores de 15 años recibieron una prescripción de un corticoide inhalado, para uso ocasional y aparentemente injustificado [66] (excepto para la laringitis con estridor). Análogamente, una parte de los pacientes con EPOC no obtiene ningún efecto beneficioso de los corticoides inhalados, y puede evitarlos. En un estudio, la retirada de los corticoides inhalados se siguió de una disminución de 37% en la incidencia de neumonía [67].

Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de la angiotensina (ARA-2)
Aparte del debate sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones asociado a los IECA y los ARA-2 [68,69] un estudio publicado en 2012, con 1.039 casos y 2.022 controles, no halló aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociado a estos fármacos [70].

En pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hipertensión, parece más importante ajustar el tratamiento para limitar el número de medicamentos a los necesarios, que retirar IECA y ARA-2.

¿Ibuprofeno o paracetamol para la fiebre?
Dados los efectos de los antiinflamatorios no esteroides (AINE), es biológicamente plausible que las complicaciones respiratorias, sépticas y cardiovasculares de la neumonía sean más frecuentes y graves si la fiebre es tratada con un AINE en lugar de paracetamol. En ensayos clínicos y en estudios observacionales se ha registrado una mayor incidencia de infecciones respiratorias altas y bajas asociadas a AINE [71], y la ficha técnica de varios AINE advierte de ello. Estas infecciones respiratorias bajas son causadas por virus de la gripe y otros (entre ellos los coronavirus del resfriado común [72]), y los AINE pueden haber contribuido a muchas muertes al año en todo el mundo. Hay argumentos poderosos que indican que en la pandemia de gripe de 1918 el consumo indiscriminado de dosis altas de ácido acetilsalicílico contribuyó a la elevada mortalidad [73]. Aunque en la actualidad no se usan estas dosis, la experiencia es aleccionadora.

Consumo concomitante de varios fármacos
En la medicina contemporánea el consumo concomitante de varios de los fármacos mencionados en este informe es frecuente, y en este caso el riesgo de neumonía se multiplica [74]. El uso simultáneo de varios fármacos, sobre todo en personas de edad avanzada, ha sido asociado de manera general a mayores tasas de ingreso hospitalario y de mortalidad [75,76].

En particular, el consumo de un IBP con uno o más psicofármacos parece ser altamente prevalente en las residencias [77], en donde el riesgo de contagio y de neumonía es más alto.

Los analgésicos opiáceos, los antipsicóticos y los antidepresivos tienen efectos sobre el corazón, y alargan el intervalo QT del ECG. Azitromicina e hidroxicloroquina también alargan el intervalo QT, y la adición de estos fármacos al tratamiento del paciente puede ser causa de problemas.

Conclusiones
Varios medicamentos de consumo común, como antipsicóticos y antidepresivos, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, gabapentinoides, inhibidores de la bomba de protones y corticoides inhalados pueden incrementar el riesgo de neumonía en 1,2 a 2,7 veces.

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de recibir uno o más de estos fármacos. Con frecuencia estos tratamientos son ineficaces, son prescritos durante períodos innecesariamente largos, a dosis erróneas o para indicaciones no autorizadas.

Aunque el consumo de estos fármacos muestra amplia variabilidad internacional, su prevalencia de uso en las personas de edad avanzada es a menudo de más de 10%, y en ocasiones alcanza 40-50%. Siendo este consumo tan elevado, con una incidencia basal elevada de infección vírica y de neumonía pueden tener un efecto negativo significativo sobre la salud pública, y el número de víctimas puede ser del orden de centenares por millón de habitantes.

En la situación actual de pandemia, los tratamientos innecesarios y dañinos deben ser revisados y eventualmente detenidos.

- Es urgente revisar y detener temporalmente el consumo de psicofármacos (sobre todo antipsicóticos), fármacos anticolinérgicos y analgésicos opiáceos, y hacer seguimiento del paciente.
- Es especialmente importante revisar la medicación de las personas que viven en residencias.
- Durante la actual pandemia de COVID-19, todos los medicamentos deben ser críticamente revisados, y desprescritos cuando sea posible, con el fin de disminuir no sólo el riesgo de neumonía y sus complicaciones, sino también otros efectos adversos que son causa frecuente de ingreso hospitalario (por ej., fracturas).
- Es urgentemente necesario realizar revisiones sistemáticas detalladas de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre la asociación entre exposición a fármacos y riesgo de neumonía y sus complicaciones.
- También es necesario organizar colaboración con el fin de dar apoyo a los profesionales sanitarios para el ajuste de los planes de medicación a la situación de pandemia, y desarrollar colaboración internacional en investigación observacional de los factores de riesgo de neumonía y de muerte por neumonía.

Referencias

1 ButlletíGroc, 2016. Antipsicóticos: mala ciencia, pseudoinnovación, prescripción desbordada y yatrogenia. https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg293-4.16e.pdf
2 Trifiró G, Sultana J, Spina E. Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies. Drug Safety 2014;37:501-20. doi:https://doi.org/10.1007/s40264-014-0170-y
3 Knol W, van Marum R, Jansen P, et al. Antipsychotic drug use and risk of neumonía in elderly people. J Am Geriatr Soc 2008;56:661-66. doi:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266664
4 Trifiró G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired neumonía with antipsychotic drug use in elderly patients: A nested case–control study. Ann Intern Med 2010;152:418-25.

doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006. https://annals.org/aim/fullarticle/745702/association-community-acquired-neumonía-antipsychoticdrug-use-elderly-patients-nested
5 Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of neumonía in the elderly. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2015;24:1271-80. https://doi-org.are.uab.cat/10.1002/pds.3882
6 Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2015;24:812-20. https://onlinelibrary-wiley-com.are.uab.cat/doi/full/10.1002/pds.3804
7 Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005;294:1934-43. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201714
8 European Medicines Agency, 2008. CHMP Assessment Report on conventional antipsychotics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054057.pdf
9 AEMPS, 2008. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota Informativa Ref 2008/19. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs /NI_2008-19_antipsicoticos.pdf
10 Oteri A, Mazzaglia G, Pechioli S, et al. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a population based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs. Br J Clin Pharmacol 2016;82:487-97. doi:10.1111/bcp.12955. https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12955
11 Gjerden P, Bramness JG, Tvete IF, et al. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescripcións in Norway 2004–2015. Eur J Clin Pharmacol2017;73:1173-79. doi:10.1007/s00228-017-2281-8. https://link-springer-com.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-0172281-8
12 Asensio C, Escoda N, Sabaté M, et al. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1185-86. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2469-6
13 CatSalut, 2016. Riscos de l'ús de d'antipsicòtics en gent gran. http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antipsicotics-engent-gran/
14 Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med 2006;355:1525-38. doi:10.1056/NEJMoa061240 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061240
15 Marston L, Nazareth I, Petersen I, et al. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. BMJ Open 2014;4:e006135. https://bmjopen.bmj.com/content/4/12/e006135.info
16 Helvik A-S, Šaltytė Benth J, Wu B, et al. Persistent use of psychotropic drugs in nursing home residents in Norway. BMC Geriatr 2017;17:52. doi:https://doi.org/10.1186/s12877-017-0440-5https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0440-5
17 Brett J, Karanges EA, Daniels B, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. Aust N Z J Psychiatry 2017;51:990-99. doi:10.1177/0004867417721018. https://doi.org/10.1177/0004867417721018
18 Montastruc F, Bénard-Laribière A, Noize P, et al. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. Eur J Clin Pharmacol2018;74:619-26. https://doi.org/10.1007/s00228-017-2406-0
19 Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, et al. Anticolinérgico medication use and risk of neumonía in elderly adults: a nested case–control study. J Am Geriatr Soc 2016;64:394-400. https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/jgs.13932
20 Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticolinérgico medications and risk of community-acquired neumonía in elderly adults: a population-based case–control study J Am Geriatr Soc 2015;63:476-85. https://doiorg.are.uab.cat/10.1111/jgs.13327
21 ButlletíGroc, 2005. Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg281.15e.pdf
22 Lönnroos E, Gnjidic D, Hilmer SN, et al. Drug burden index and hospitalization among community-dwelling older people. Drugs & Aging 2012;29:395-404. doi:10.2165/11631420-000000000-00000.
23 Herr M, Sirven N, Grondin H, et al. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. Eur J Clin Pharmacol 2017;73:1165-72. https://link-springer-com.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2276-5
24 Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, et al. Anticolinérgico and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. BMJ Open2018;8(7):e022500. doi:10.1136/bmjopen-201802250.
25 CatSalut, 2016. Riscos de fàrmacs que empitjoren la funció cognitiva en gent gran: hipnosedants, anticolinèrgics i estatines (juliol 2016). http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-de-farmacs-queempitjoren-la-funcio-cognitiva-en-gent-gran-hipnosedants-anticolinergics-i-estatines/
26 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: A population-based case–control study. J Am Geriatr Soc 2011;59:1899-907. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x
27 Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, et al. Opiáceo analgesic use and risk for invasive pneumococcal diseases: A nested case-control study. Ann Intern Med 2018;168:396-404. doi:10.7326/M17-1907. https://annals.org/aim/fullarticle/2672601/opiáceo-analgesic-use-risk-invasive-pneumococcal-diseasesnested-case-control
28 Vozoris NT, Wang X, Fisher HD, Bell CM, et al. Incident opiáceo drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. Eur Respir J2016;48:683-93. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418553
29 CDC, 2019. Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes — United States surveillance special report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2019-cdc-drug-surveillance-report.pdfpdf iconhttps://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w
30 Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. Br J Clin Pharmacol2018;84 1324-34. https://doi.org/10.1111/bcp.13564https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13564
31 CatSalut, 2017. Riscosassociats a l'ús concomitant d'opiáceoes i benzodiazepines. http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscos-associats-a-lusconcominant-dopiáceoes-i-benzodiazepines/
32 Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. JAMA 2019;321:969-82. doi:10.1001/jama.2019.1347. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2727448
33 Jeong S, Tchoe HJ, Shin JY. All-cause mortality associated with tramadol use: a case-crossover study. Drug Safety 2019;42:785-96. https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-018-00786-y
34 Taipale H, Tolppanen A-M, Koponen M, et al. Risk of neumonía associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. Can Med Assoc J 2017;189:E519-E529. doi:10.1503/cmaj.160126
35 Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of neumonía and mortality from neumonía: a nested case-control and survival analysis in a

population-based cohort. Thorax 2013;68:163-70. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202374 https://thorax.bmj.com/content/68/2/163
36 Simó Miñana J. Uso de psicofármacos en España y Europa (2000-2015), 2018. http://saludineroap.blogspot.com/2018/04/uso-de-psicofarmacos-en-espana-y-europa.html. (Accessed 28 March 2020)..
37 CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (I). http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lussimultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-I-desembre-16/
38 Vozoris NT, Wang X, Austin PC, et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. Eur Respir J 2018;52:1800475. doi:10.1183/13993003.00475-2018 https://erj.ersjournals.com/content/52/1/1800475
39 Iacobucci G. NHS prescribed record number of antidepressants last year. BMJ 2019;364:l1508. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.l1508https://www.bmj.com/content/364/bmj.l1508
40 U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-seriousbreathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin (Accessed 29 March 2020).
41 Gabapentin and risk of severe respiratory depression. Drug and Therapeutics Bulletin. 2018;56:3-4. doi:10.1136/dtb.2018.1.0571. http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.1.0571
42 European Medicines Agency, 2017. PRAC recommendations on signals [online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/06/ WC500229504.pdf (Accessed 27 March 2020).
43 European Medicines Agency. SPC Lyrica. https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/lyrica-epar-product-information_en.pdf. (Accessed 27 March 2020).
44 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. JAMA Intern Med 2019;179:695-701. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0086.
45 Attal N, Barrot M. Is pregabalin ineffective in acute or chronic sciatica? N Engl J Med 2017;376:1169-70. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1701147
46 Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. N Engl J Med 2017;376:1111-20. https://www.nejm.org/search?q=376%3A1111
47 Johansen ME. Gabapentinoid use in the United States 2002 through 2015. JAMA Intern Med 2018;178:292-94. doi:10.1001/jamainternmed.2017.7856. https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2666788
48 Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – Is increased prescribing a cause for concern? N Engl J Med 2017;377:411-14. doi:10.1056/NEJMp1704633. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp17046333
49 Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescripcións in primary care in the United Kingdom, 1993-2017. JAMA 2018;320:2149-95. doi:10.1001/jama.2018.12358. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2716548
50 Ferrer-Argelés P, Rafaniello C, Sabaté M, et al. Cross-national comparison of antiepileptic drug use: Catalonia, Denmark and Norway, 2007-2011. EpidemiolBiostatPubl Health 2014;11:e9405-1-e9405-9. doi:https://doi.org/10.2427/9405. https://ebph.it/article/view/9405
51 Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, et al. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: A population-based cohort study in an electronic prescripción database. Drug Safety 2018;41:1325-31. doi:10.1007/s40264-018-0695-6.
52 U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-seriousbreathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin (Accessed 29 March 2020).
53 Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310-19. doi:https://doi.org/10.1503/cmaj.092129
54 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired neumonía with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128004
55 Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired neumonía incidence before and after proton pump inhibitor prescripción: population based study. BMJ 2016;355:i5813. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.i5813
56 Herzig SJ, Doughty C, Marchina S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired neumonía. Ann Neurol 2014;76:712-18. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24262
57 Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial neumonía in cardiac surgical patients: cohort study. BMJ 2013;347:f5416. https://doi.org/10.1136/bmj.f5416
58 Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. Eur J Clin Pharmacol 2020;76:449-57. https://doi.org/10.1007/s00228-01902810-1
59 Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. PharmacoepidemiolDrug Safety 2016;25:1079-87. https://doi.org/10.1002/pds.4043
60 CatSalut, 2015. Inhibidors de la bomba de protons idèficit de vitamina B12. http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/inhibidors-de-la-bomba-deprotons/
61 Pottegård A, Broe A, Hallas J et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. Ther Adv Gastroenterol 2016;9:671-78. https://doi.org/10.1177/1756283X16650156
62 Hálfdánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. Ther Adv Gastroenterol 2018;11:1756284818777943. https://doi.org/10.1177/1756284818777943
63 Wright AA, Zhang B, Keating NL, et al. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. BMJ 2014;348:g1219. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.g1219
64 Qian CJ, Coulomb J, Suissa S, Ernst P. Neumonía risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2077-86. https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13295
65 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016. Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. 18 March 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs /NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf
66 CatSalut, 2016. Estimulants ß-adrenèrgics de llarga durada en el tractament de l'asma en nens. http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-

seguretat/estimulants-adrenergics-dellarga-durada-en-el-tractament-de-lasma-en-nens/
67 Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of neumonía. Chest 2015;148:1177. doi: 10.1378/chest.15-0627. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110239
68 Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020:11. doi:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8
69 American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology. American Heart Association webpage 2020:1 https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-iand-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-theirphysician
70 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2012;21:1173-82. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. https://onlinelibrary-wileycom.are.uab.cat/doi/10.1002/pds.3340
71 Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ 2020;368:m1086. https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086
72 Ioannidis JPA. A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. STAT Daily Recap 17 March 2020. https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takeshold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/
73 Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 Pharmacology, pathology, and historic rvidence. Clin Infect Dis 2009;49:1405-10. https://doi.org/10.1086/606060
74 Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired neumonía. BMC Geriatr 2010;10:45. https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-45
75 Wang P, Wang Q, Li F, Bian M, Yang K. Relationship between potentially inappropriate medications and the risk of hospital readmission and death in hospitalized older patients. Clin Interv Aging 2019;14:1871-78. doi:10.2147/CIA.S218849. eCollection 2019. doi:10.2147/CIA.S218849https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839805/
76 Montané E, Arellano AL, Sanz Y, et al. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2018; 84:542-52. doi:10.1111/bcp.13471.
77 CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (II). http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lussimultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-II-desembre-16/

Riesgo de arritmia ventricular debido al tratamiento con hidroxicloroquina-azitromicina para COVID-19 *(Ventricular Arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19)*

Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC

Cardiology Magazine, 29 de marzo de 2020
https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19
Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave
A continuación, se describen las consideraciones de seguridad para el uso hospitalario y ambulatorio de la hidroxicloroquina y la cloroquina.

- La terapia con hidroxicloroquina o cloroquina debe reservarse para los ensayos clínicos o registros, hasta que haya suficiente evidencia que permita recomendar su uso en la práctica clínica.

- El uso de hidroxicloroquina o cloroquina fuera de un ensayo clínico solo puede hacerse bajo la indicación de un experto en infectología o en COVID-19, y con el apoyo del servicio de cardiología para el monitoreo del espacio QT.

- Hay otras guías de expertos que incluyen consideraciones detalladas y generales para el monitoreo de la arritmia (https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf).

- La intensidad de la vigilancia de la arritmia y el espacio QT se debe determinar en el contexto del beneficio potencial y la seguridad de los medicamentos, la disponibilidad de recursos y las consideraciones de la cuarentena.

- Durante la pandémica, los protocolos aprobados por el Comité de Ética en Investigación (CEI) deben guiar el uso de la hidroxicloroquina o cloroquina en la investigación; en este enlace se resumen algunas sugerencias para los investigadores https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19/new-folder/suggested-protocol-elements-for-clinical-research-monitoring .

La investigación clínica preliminar e in vitro sugiere que la hidroxicloroquina sola y en combinación con azitromicina podría ser un tratamiento efectivo para COVID-19.

Un pequeño estudio en Francia, no aleatorio, que inscribió a 26 pacientes tratados y 16 controles mostró que la hidroxicloroquina sola o en combinación con azitromicina acortó el tiempo de resolución de la eliminación viral de COVID-19 [1].

En base a este estudio, en muchos países, los médicos han comenzado a usar estos medicamentos en la práctica clínica, y se están iniciando múltiples ensayos clínicos aleatorios. Sin embargo, la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina prolongan el intervalo QT, lo que genera preocupación sobre el riesgo de muerte arrítmica por el uso individual o concurrente de estos medicamentos.

Tanto las preocupaciones con respecto al riesgo de mortalidad, como la intensidad dl monitoreo del espacio QT y de la arritmia deben considerarse en el contexto de varios factores mitigantes:

1. La duración del uso de estos medicamentos para la infección por COVID-19 es corta (5 a 10 días para la enfermedad aguda).

2. Si bien el uso de medicamentos que prolongan el intervalo QT se ha asociado con un mayor riesgo de muerte, para algunos pacientes este riesgo puede ser menor que el beneficio potencial del tratamiento con COVID-19.
3. Acelerar la eliminación viral de COVID-19 acarrea beneficios potenciales para la salud de la población.

Recomendamos encarecidamente la inscripción de pacientes en protocolos de investigación clínica, siempre que estén disponibles. Todo uso clínico que ocurra fuera de un entorno de investigación debe asegurar que los beneficios que se anticipan contrarrestan los riesgos.

Hoy, hay cierta esperanza en obtener beneficios de la hidroxicloroquina, pero hay poca evidencia. Es probable que eso cambie rápidamente, ya que hay muchos estudios clínicos en curso.

Arritmogenicidad de la hidroxicloroquina y la azitromicina
La prolongación del espacio QT inducida por fármacos se ha utilizado durante mucho tiempo como indicador indirecto del mayor riesgo de torsades de pointes (TdP) asociado a fármacos, una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente letal. Sin embargo, la relación entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP es imperfecta y compleja. El riesgo de TdP no es una función lineal de la duración del espacio QT ni de la magnitud del cambio; algunos medicamentos que prolongan el QTc no se asocian con un aumento de la muerte arrítmica [2,3].

Aunque solo una pequeña proporción de pacientes con prolongación de QTc sufre TdP, la prolongación de QT asociada al fármaco se asocia con una mayor mortalidad arrítmica y no arrítmica y, por lo tanto, sigue siendo una medida importante de la seguridad del fármaco [4,5].

La cloroquina, y su derivado más contemporáneo, la hidroxicloroquina, se han utilizado en la clínica durante más de medio siglo como terapias eficaces para el tratamiento de algunas malarias, lupus y artritis reumatoide. Los datos muestran que ambos agentes inhiben la iKr y prolongan levemente el QT.

A pesar de estos hallazgos, en el mudo se han utilizado varios cientos de millones de ciclos de cloroquina, lo que lo convierte en uno de los medicamentos más utilizados en la historia, sin que la OMS haya recibido informes de muertes por arritmia [4].

No obstante, como en la mayoría de los países no hay un sistema activo de vigilancia de la seguridad de los medicamentos, la validez de estas observaciones es limitada.

No hay evidencia farmacodinámica de que la azitromicina, un antibiótico macrólido de uso frecuente, sea un inhibidor fuerte de iKr. Los estudios epidemiológicos han estimado un exceso de 47 muertes cardiovasculares, presumiblemente por arrítmia por cada millón de tratamientos completos, aunque estudios recientes sugieren que esto puede ser una sobreestimación [6, 7].

Hay pocos datos para evaluar la seguridad de la terapia de combinación, sin embargo, los estudios in vivo no han mostrado efectos arrítmicos sinérgicos de la azitromicina con o sin cloroquina [8].

Se sabe que varios factores contribuyen a aumentar el riesgo de TdP inducida por fármacos, como ser del sexo femenino, la enfermedad cardíaca estructural, los síndromes congénitos de QT largo, los trastornos electrolíticos, la insuficiencia hepática / renal y el consumo concomitante de medicamentos que prolongan la QT [6].

Se puede maximizar la seguridad de los medicamentos que prolongan el intervalo QT a través de una vigilancia estrecha y optimizando estos factores. Tisdale et al. han elaborado y validado un puntaje de riesgo para la predicción de la prolongación del intervalo QT asociado a fármacos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados cardíacos (Cuadro 1) [9]

Cuadro 1. Puntuación de riesgo para la prolongación de QTc asociada a fármacos [9]

Factores de riesgo	Puntos
Edad ≥68 y	1
Sexo femenino	1
Diurético de asa	1
Potasio sérico ≤3.5 mEq/L	2
QTs al ingreso ≥450 ms	2
Infarto agudo de miocardio	2
2 o más medicamentos que prolongan el espacio QTc	3
sepsis	3
Insuficiencia cardiaca	3
Un medicamento que prolonga el espacio QTc	3
Puntuación máxima de riesgo	21

Una puntuación de Tisdale de ≤ 6 predice un riesgo bajo, de 7-10 un riesgo medio y ≥ 11 un riesgo alto de prolongación del intervalo QT asociado al fármaco.

Sugerencias de monitoreo en pacientes hospitalizados
Es probable que los pacientes ingresados con COVID-19 tengan un QTc basal más largo y podrían tener mayor riesgo de arritmia como resultado de las secuelas metabólicas y fisiológicas de su enfermedad, y una carga típicamente mayor de enfermedad comórbida.

Sin embargo, dada la gravedad de la enfermedad, los pacientes hospitalizados y en estado crítico también pueden obtener un mayor beneficio de las terapias potencialmente efectivas.

Cuadro 2. Fórmulas QTc; Considere usar la corrección de Fridericia o Framingham, especialmente para frecuencias cardíacas superiores a 90 BPM [10]

Fridericia	QTc = QT / $\sqrt[2]{RR}$
Framingham	QTc = QT + 0.154(1-RR)
Hodges	QTc = QT + 1.75(HR-60)
Bazett	QTc = QT / $\sqrt[3]{RR}$

En este entorno, el objetivo de hacer un screening QTc no es identificar a los pacientes que no son candidatos para la terapia, sino identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de TdP para poder tomar medidas agresivas que lo eviten.

Los pacientes que están en condiciones de recibir el alta, que han tenido intervalos QT dentro del rango normal y cuyas telemetrías no han detectado arritmias no deben permanecer en el hospital exclusivamente con el fin de controlar la arritmia relacionada con la hidroxicloroquina.

1. Línea de base
   a. Suspenda y evite todos los medicamentos que prolongan el espacio QT que no sean críticos.
   d. Haga un estudio basal que incluya ECG, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
   c. Cuando sea posible, solicite a un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado que mida el QTc y busque el aporte del farmacéutico en caso de insuficiencia renal o hepática aguda.

2. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)
   a. Antecedentes de síndrome de QT largo, o
   b. QTc basal> 500 ms (o> 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms)

3. Seguimiento continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.
   a. Establezca telemetría antes del inicio de la terapia.
   b. Monitoree y optimice el potasio sérico diariamente.
   c. Haga un ECG 2-3 horas después de la segunda dosis de hidroxicloroquina, y diariamente a partir de entonces.
   d. Si el QTc aumenta en> 60 ms o QTc absoluto> 500 ms (o> 530-550 ms si QRS> 120 ms), suspenda la azitromicina (si la usa) y / o reduzca la dosis de hidroxicloroquina y repita el ECG diariamente.
   e. Si el QTc permanece aumentado> 60 ms y / o QTc absoluto> 500 ms (o> 530-550 ms si el QRS> 120 ms), reevalúe el riesgo / beneficio de la terapia en curso, considere consultar con un electrofisiólogo y considere la interrupción de la hidroxicloroquina.

Sugerencias de monitoreo para pacientes ambulatorios

Los pacientes estables que pueden recibir terapia ambulatoria pueden tener menos riesgo de complicaciones, pero es poco probable que tengan acceso a una monitorización estrecha.

Al igual que en el caso de los pacientes hospitalizados, el screening de QTc debe decidirse al hacer una valoración individualizada del riesgo-beneficio del tratamiento.

Si la evaluación ambulatoria del ECG es imposible o acarrea un riesgo de infección para otros, la necesidad de tratamiento debe equilibrarse con el riesgo de considerar métodos alternativos de monitoreo u omitir el monitoreo.

1. Línea de base
   a. Suspenda y evite todos los demás medicamentos que prolonguen el QT y no sean críticos.
   b. Haga una evaluación basal que incluya ECG, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
   c. Cuando sea posible, haga que un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado mida QTc.
   d. Evite el inicio en pacientes ambulatorios con insuficiencia renal o hepática aguda.

2. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)
   a. Antecedentes de síndrome de QT largo, o
   b. QTc basal> 480 ms (o> 510-530 ms si QRS> 120 ms), o
   c. Puntaje de riesgo de Tisdale ≥11

3. Monitoreo continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.
   a. Si las restricciones de cuarentena o de recursos son prohibitivas, considere no hacer una evaluación adicional de ECG / telemetría si el puntaje de riesgo de Tisdale es ≤6. Considere los mecanismos alternativos para evaluar el QT y arritmia que describimos a continuación.
   b. De lo contrario, repita el ECG 2-3 horas después de la dosificación en el día 3 de la terapia. Si el QTc aumenta en > 30-60 ms o tiene un QTc absoluto > 500 ms (o> 530-550 ms si el QRS> 120 ms), considere suspender el tratamiento.

Modificaciones al protocolo cuando hay recursos limitados o cuarentenas

En un contexto de escasez de recursos, se puede considerar el inicio de la medicación que prolonga el intervalo QT en ausencia de ECG, telemetría o capacidad para hacer una evaluación en el consultorio cuando los pacientes tienen un puntaje de riesgo de Tisdale ≤6.

Otras consideraciones pueden incluir:

1. Escasez de equipo de protección personal (EPP): para minimizar el uso de EPP, se pueden realizar el ECG cuando se tienen que administrar otros cuidados, entre 2 y 4 horas después de la dosificación. Para reducir aún más la exposición o ahorrar recursos de EPP, la monitorización de QTc se puede realizar utilizando medidas indirectas en lugar del ECG de 12 derivaciones, incluyendo la monitorización de QTc mediante telemetría en los pacientes hospitalizados, dispositivos móviles que tenga el consumidor (por ejemplo, KardiaMobile de 6 derivaciones, KardiaMobile de 1 derivación y Apple Watch 1-lead), o dispositivos de telemetría móviles de venta con receta médica para los pacientes ambulatorios (p. Ej., IRhythm, BioTel y Preventice).

2. Escasez de telemetría: si los recursos de telemetría son limitados, se debe tener en cuenta la importancia clínica. Deben crearse protocolos locales para sopesar los riesgos de arritmia en todo el espectro de pacientes hospitalizados. En los pacientes que están recibiendo tratamiento y tienen valores QTc en el rango claramente aceptable se podría considerar el uso continuo de hidroxicloroquina sin telemetría. Lo mismo sucede con los pacientes que inician la terapia con un puntaje de riesgo de Tisdale ≤6. Para los pacientes de mayor riesgo, que de otro modo no tendrían acceso a la telemetría para pacientes hospitalizados, podría considerarse el uso en el hospital de telemetría móvil para pacientes ambulatorios. En este contexto, cualquier síncope se debe atribuir a TV polimórfica y debe detonar la realización de un ECG y el reinicio de la telemetría.

3. Minimización de la exposición / contacto: puede ser razonable renunciar al screening del ECG para que los pacientes permanezcan en cuarentena si no tienen características de alto riesgo (antecedentes de síndrome de QT largo, consumo concomitantemente medicamentos que prolongan el QT, enfermedad cardíaca estructural o isquémica, antecedentes de prolongación QTc en cualquier ECG, antecedentes de función renal anormal y / o electrolitos).

4. Maximización de la evaluación telefónica: todos los pacientes / sujetos de investigación deben estar vigilados estrechamente por si aparecen síntomas que indiquen riesgo de arritmia (síncope, deshidratación, inicio de nuevos medicamentos y empeoramiento del estado de salud).

Nota de Salud y Fármacos. Teniendo en cuanta la incerteza sobre la eficacia de la cloroquina para tratar el coronavirus y la preocupación por sus efectos adversos de tipo cardíaco, varios hospitales suecos han dejado de administrar cloroquina a los pacientes con coronavirus tras recibir informes de efectos adversos, incluyendo dolores abdominales, pérdida de la visión periférica, dolor de cabeza (Rosie McCAll, Some Swedish hospitals have stopped using chloroquine to treat COVID-19 after reports of severe side effects, Newsweek, 6 de abril de 2020).

Referencias

1. Guatret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimi Agents.* DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
2. Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, et al. Assessing 13 proarrhythmic potential of drugs when optimal studies 14 are infeasible. *Am Heart J.* 2009;157(5):827-836.e1. 15 Medline:19376308 doi:10.1016/j.ahj.2009.02.020 16
3. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-17 associated proarrhythmic effects: a review with special 18 reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 1994;121(7):529-535. Medline:8067651 1 doi:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009
4. Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119:663-670.
5. Simpson T, Salazar J, Vittinghoff E, et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. *JAMA Int Med*. 2020;180(5):1-9.
6. "The Cardiotoxicity of Antimalarials." *World Health Organization-Malaria Policy Advisory Committee Meeting*. 22 Mar, 2017. Available **here**.
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med.* 2012;366:1881-1890.
8. Fossa A, Wisialowski T, Duncan J, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(5): 929-38.
9. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:479-487.
10. Vanderberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction to use for QT monitoring?. J Am Heart Assoc. 20163;5:e003264.

Actualización sobre el síndrome de abstinencia y efecto "depresógeno" de los antidepresivos

.Javier Romero Cuesta. Psiquiatra. Director UGC Salud Mental. Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga.
javier.romero.sspa@juntadeandalucia.es

Resumen
Revisión y análisis crítico de la literatura relevante sobre el síndrome de abstinencia provocado por los antidepresivos y la emergente evidencia que su uso mantenido puede tener un efecto "depresógeno". La escasez de estudios sobre estos efectos secundarios es llamativa y su confirmación cuestionaría la mayoría de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) sobre eficacia de los antidepresivos que tienen un diseño de discontinuación. Al mismo tiempo que llevaría a aceptar que los antidepresivos producen dependencia. Se necesita una formación e investigación independiente de la industria farmacéutica sobre estos efectos secundarios y una información más explícita a los pacientes sobre estos riesgos tanto a la hora de la prescripción como del ritmo de retirada de los mismos. El consumo tan elevado de antidepresivos y la complejidad de su retirada, junto a su posible efecto "depresógeno" es un problema de salud pública grave que necesita más investigación, una adecuada valoración y cambios en la práctica de prescripción.

Antidepresivos, Depresión resistente al tratamiento. Síndrome abstinencia, dependencia, antidepresivos, Recaída, Resistencia, Disforia tardía, Efecto "depresógeno"

Introducción
La comercialización de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) ha producido un cambio trascendental en los hábitos de prescripción. Una eficacia similar a los tricíclicos, una posología más cómoda y en principio menos efectos adversos, facilitaron que durante años se trabajase, juntamente con Atención Primaria, en el objetivo de una mejor identificación de la depresión para tratarla con estos fármacos. Este objetivo se ha cumplido con creces, pues en todos los países desarrollados el incremento de prescripción de antidepresivos ha crecido de manera exponencial. En España hemos pasado de una Dosis Habitante Día (DHD) de 26,5 en el 2000 a 79,5 DHD en el 2013 [1]. En Australia ha habido un incremento del 95% entre los años 2000 y 2011 [2]. En Inglaterra el 16% de la población toma antidepresivos y en Estados Unidos este porcentaje es del 12% [3]. Este aumento de la prescripción de antidepresivos se ha correspondido, paradójicamente, con un incremento en la prevalencia de depresión, así como de una mayor carga por discapacidad de la misma [2,4-6]. Estos datos cuestionarían la eficacia de los antidepresivos en la prevención de recaídas y plantean la posibilidad de que un uso prolongado de la medicación tenga un efecto "depresógeno".

Estudios sobre la eficacia de los antidepresivos
Los estudios sobre la eficacia a corto plazo de los antidepresivos tienen tres obstáculos. El primero sería el alto porcentaje de remisión espontánea de la clínica depresiva: el 23% de los casos de depresión no tratada remiten a los 3 meses, el 32% a los 6 meses y el 53% al año [7]. El segundo obstáculo radica en la

calidad de las investigaciones: nos encontramos estudios con conclusiones contradictorias que en lugar de promover evidencias y mejoras en salud están sirviendo como herramientas de marketing publicitario. Muchos ensayos son pequeños, con seguimientos cortos, con medidas de resultado de escasa relevancia clínica, con sesgos importantes de publicación, y todo ello bajo la sospecha de estar auspiciados por la industria farmacéutica [8,9]. Conseguir independencia en las investigaciones en un mercado como es el de los antidepresivos que mueve millones de dólares es difícil. Más aun teniendo en cuenta que el peso de la investigación es soportado por la propia industria farmacéutica. De manera resumida podemos concluir que los resultados muestran escasa diferencia con placebo y con poca repercusión clínica [10,11]. Es indudable que hay importantes investigaciones favorables a la eficacia de los antidepresivos como es el estudio STARD*D del 2005 [12=13] o el más reciente metaanálisis de Ciprinani del 2018 [14]. Pero cuando estos estudios se han revisado en profundidad por otros autores, las conclusiones han sido muy diferentes a las iniciales [15].

El STAR*D es un amplio estudio longitudinal, fue considerado como uno de los más importantes, y para muchos es el más significativo en el campo de la evaluación de los antidepresivos [12=13]. Sus resultados han servido de apoyo para la defensa de la eficacia de los antidepresivos. Sin embargo, este trabajo ha recibido múltiples críticas tras identificarse diversos sesgos, todos ellos favorables a la defensa de la eficacia. En particular destacan los trabajos de Pigott que a lo largo de una década ha hecho una labor de "desconstrucción" del estudio de Cipriani, bajando el resultado original del 67% de remisión a sólo el 2,7% [16-21].

Entre los últimos metaanálisis, destaca el de Cipriani et al [14] que ha sido considerado por líderes de opinión como "la definitiva demostración de la efectividad de los antidepresivos" queriendo dar así por concluida la controversia sobre su eficacia [21]. Recientes trabajos han encontrado graves limitaciones metodológicas a la hora de analizar la respuesta al fármaco. El modesto tamaño del efecto en este trabajo es una constante en los estudios con antidepresivos que buscan más una significación estadística que clínica. Con una muestra muy grande, como ocurre en este metaanálisis (n=116.477), se pueden conseguir diferencias con significación estadística entre fármaco y placebo, pero ésta no equivale a significación clínica. En este trabajo la mejoría consiste en una reducción de 1,97 puntos en la escala de Hamilton de 17 items (0-52 puntos) [22], cuando desde una perspectiva clínica se necesitaría al menos una reducción de 7 puntos en esta escala [23].

El tercer obstáculo es el efecto placebo y la dificultad para su valoración [24]. Hay que tener en cuenta que la propia creencia de los pacientes sobre si están o no en el brazo placebo, independientemente del brazo asignado, puede provocar un cambio en la respuesta [25]. Sobre el efecto placebo se publicó en el año 2008 un conocido metaanálisis [4] que incluyó trabajos no publicados y cuyos resultados cuestionaron la eficacia de los antidepresivos. Este estudio provocó cierta alarma y con prontitud la Agencia Europea del Medicamento revisó los datos del mismo concluyendo que la indicación de antidepresivos tenía una robusta evidencia y que no había motivo para la alarma social. Para llegar a esta conclusión se basaron en la mayor reducción de recaídas en los pacientes que seguían tomando antidepresivos en comparación a los que se les retiraba. Pero es interesante detenerse en la metodología de estos ensayos, llamados de discontinuidad [26].

Limites metodológicos a las evaluaciones de eficacia a largo plazo

El primer problema con los estudios de eficacia de los antidepresivos a largo plazo lo encontramos en su diseño. A nivel metodológico hay dos tipos de diseño en los ensayos clínicos para valorar la eficacia en la reducción de recaídas o recurrencias. El primero es el diseño por extensión. En éste, a un paciente con un cuadro depresivo agudo, se le da de manera aleatoria y cegada, bien placebo o bien antidepresivo y se sigue durante un tiempo, en general no más de un año, valorándose las recaídas como medida de eficacia. El segundo diseño, el utilizado más frecuentemente, es el de discontinuación. A un paciente con clínica depresiva aguda se le da sin cegar un antidepresivo. Se rechaza posteriormente a los no respondedores y se continúa con los que respondieron positivamente. Tras un periodo de estabilización, se procede a la aleatorización, a un brazo se le retira, en general bruscamente, el antidepresivo, para pasar a placebo, mientras que el otro continuará con el mismo antidepresivo. La eficacia se mide también con el número de recaídas.

Del primer diseño, diseño de continuación, no hay prácticamente estudios. Una revisión sistemática con ISRS, no encontró ningún ensayo de más de un año de duración y a nivel de eficacia no encontraron diferencias [27].

En relación con los estudios de discontinuación, sus resultados son contradictorios. Hay estudios como el metaanálisis de K Geddes [28] y el de Sim [29] que encuentran menos recaídas y recurrencias con el mantenimiento del antidepresivo. Mientras que otros estudios como el metaanálisis de Greenberg [30], la revisión de cuatro metaanálisis de Pigott [16], la revisión de Moncrieff [31] o la de Hengartner [5], no encuentran diferencias significativas con el uso prolongado de antidepresivos. Todos estos estudios, tanto a favor como en contra de la eficacia, señalan el posible sesgo de una sintomatología de abstinencia en los diseños de discontinuación, al ser retirado bruscamente el antidepresivo para pasar a placebo, lo que puede confundirse con una recaída. Este peculiar diseño pone sobre la mesa un tema ya antiguo, pero poco reconocido, como es el síndrome da abstinencia provocado por los antidepresivos. El reconocimiento de este efecto adverso cuestiona la validez de la mayoría de los ECA, generando aún más incertidumbre sobre la eficacia de los antidepresivos.

Síndrome de abstinencia de los antidepresivos

A principio de los sesenta se describe la dificultad de retirar la Imipramina por la aparición de un síndrome de abstinencia con su retirada [32]. Estos síntomas se podían confundir con una recaída, sobrevalorando la importancia de la medicación en la estabilidad del paciente. En1998 se describe con detenimiento este síndrome, diseñándose una escala con signos y síntomas (DESS) [33]. Observándose una mayor prevalencia en antidepresivos con vida media corta [34-36].

Desde el comienzo de la descripción de estos síntomas la industria farmacéutica puso mucho interés en identificarlo como

discontinuidad y no como abstinencia. En 1996 en un consenso auspiciado por Lilly (Prozac) se propondrá el término discontinuación para diferenciarlo del síndrome de abstinencia que producen las benzodiacepinas [37]. Hablar de discontinuidad suponía localizar el problema en el mal uso, por abandono, de los antidepresivos. Centrándose así más el problema en la adherencia al tratamiento y por lo tanto más en el paciente que en el fármaco [38,39]. Este matiz fue de gran trascendencia, pues al no reconocerse como abstinencia, permitió conseguir la indicación de los antidepresivos para los trastornos de ansiedad en lugar de las benzodiacepinas que tenían ya un reconocido síndrome de abstinencia [40].

Sin embargo, cada vez hay más evidencias que apuntan al término abstinencia en lugar de discontinuidad, que propone la industria. Entre otros motivos por aparecer no sólo en el contexto de la retirada de la medicación, sino que también aparece cuando hay una modificación de las dosis [37,41].

Guías clínicas como la de NICE ya recogen este síndrome, no obstante, lo consideran de intensidad leve y recortado en el tiempo, aunque reconoce que puede llegar a ser un cuadro grave, sobre todo si se retira bruscamente [42]. Hay que señalar que se han descrito casos de pacientes, incluso con una retirada lenta, que presentaron reacciones graves, de larga duración y con alteraciones funcionales incapacitantes [41].

La sintomatología típica de este síndrome incluye tanto síntomas somáticos: (calambres, cefaleas, mareos, síntomas gripales, temblor, alteraciones del equilibrio, diarrea, parestesias) como síntomas psicológicos (ansiedad, irritabilidad, insomnio, confusión, alucinación, irritabilidad, hipomanía, bloqueo emocional) [37, 41]. La presencia de síntomas psicológicos similares a los que llevaron a iniciar el tratamiento antidepresivo es la causa de la confusión entre una recaída y un fracaso terapéutico. Confusión que lleva a cambiar el tratamiento o a subir la dosis. Si los síntomas de abstinencia aparecen en la transición de un cambio de antidepresivo se pueden confundir con efectos secundarios del nuevo antidepresivo. Incluso se han descrito síntomas de hipomanía que llevan a la confusión diagnóstica de un trastorno bipolar [43].

Para un correcto diagnóstico diferencial es fundamental en primer lugar tener en cuenta la existencia de este síndrome, para poder hacer una cuidadosa exploración en la que la aparición de los síntomas al comienzo de una retirada del antidepresivo o en relación a cambios de dosis van a ser las principales características [44, 45].

Mecanismos biológicos propuestos para el cuadro de abstinencia. Aunque su neurobiología es poco conocida [46], desde hace años se sabe que todos los psicofármacos alteran el funcionamiento de los neurotransmisores y que generan un mecanismo adaptativo para mantener la homeostasis. Esta adaptación puede llegar a ser irreversible si se utiliza durante largo tiempo el fármaco [47]. En este contexto adaptativo la retirada del antidepresivo liberaría bruscamente los receptores bloqueados produciendo un síndrome de rebote [36, 48-50].

Prevalencia del síndrome de abstinencia. Hay escasa investigación a pesar de haber pasado décadas desde que se describieron estos problemas con el uso de los antidepresivos [38]. La primera revisión sistemática, no se publica hasta el año 2015 [41]. En ella se concluye que los ISRS provocan síndrome de abstinencia que aparece a los pocos días de la retirada, en particular si esta es brusca. La duración de los síntomas suele ser limitada en el tiempo. No obstante, se describen cuadros de abstinencia a pesar de una retirada gradual y persistencia prolongada de los síntomas que dificultan aún más el diagnóstico [41].

No hay ensayos clínicos sobre la gravedad de los síntomas de retirada, por lo que hay que limitarse a datos extraídos de encuestas a pacientes [51]. En estas encuestas se encuentra que entre el 60-74% de los pacientes encuestados han experimentado algún síntoma de retirada. Y de estos, la mitad los consideró graves

Nuevas recomendaciones para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia

Al no conocerse el mecanismo exacto de este proceso adaptativo puesto en marcha con la toma prolongada de antidepresivos y su posterior retirada, la mayoría de las pautas para prevenir la abstinencia se han desarrollado en base a la experiencia clínica. Al igual que con otras sustancias que producen dependencia, los síntomas al retirar los ISRS aparecerán con más frecuencia si se han utilizado dosis altas durante periodos largos, influyendo también la vida media del antidepresivo.

Siguiendo las recomendaciones de las guías, en la práctica clínica se recomienda la retirada del antidepresivo en reducciones lineales en un periodo de tiempo entre 2 y 4 semanas [42]. Recientes estudios ven este tiempo de reducción corto y aunque encuentran una gran variabilidad individual aconsejan prolongarlo incluso a meses [52]. En apoyo a la prolongación del tiempo para reducir las dosis está el hallazgo que la liberación de los receptores ocupados no sigue un patrón lineal, es decir que en cada escalón no se liberan los receptores proporcionalmente, sino que esta liberación sigue una curva hiperbólica. Lo que explicaría la alta ocupación de receptores encontrados aún con dosis subterapéuticas [53]. Por ejemplo, una reducción de 20 mg a 15 mg de Citalopram desbloquea un 3% de los receptores ocupados, 6% en la reducción de 15 a 10 mg, 13% en la reducción de 10 a 5 mg y en la reducción de 5 mg a 0 mg, 58%. Incluso reducciones de 2,5 mg a 0, mg aún posible con las presentaciones del fármaco, producirá una reducción absoluta del 42,9% y, más aún, la reducción de 1,25 a 0 mg, un 28%. Incluso mayor que si bajáramos de 40 mg a 5 mg. (27,3%) Estos hallazgos indican que la relación hiperbólica entre dosis e inhibición del receptor de serotonina podría hacerse extensible al efecto retirada [36]. Esta particularidad puede explicar que en nuestra práctica clínica no tengamos muchas dificultades en comenzar a reducir la dosis de los antidepresivos de manera paulatina hasta llegar al último paso en la retirada en el que es frecuente observar la aparición de síntomas que llevan muchas veces a confundir con recaídas y a pensar que es imposible la retirada del fármaco.

Efecto "depresógeno" de los antidepresivos

Muchos pacientes sufren recurrencias de la clínica depresiva a pesar de mantener el tratamiento. La causa de esto es desconocida pero su prevalencia parece estar aumentando. Un metaanálisis de estudios de mantenimiento con antidepresivos mostró que las personas que los tomaban tenían un riesgo de recaída progresivo en el tiempo, 23% en el primer año, 34% en el

segundo y 45% en el tercero lo que puede ser un fuerte indicador de tolerancia o taquifilaxia que en el caso de los antidepresivos se estima que está presente en un tercio de los pacientes que lo toman de manera prolongada [54, 55].

Independientemente de la pérdida de eficacia que pueda producir el fenómeno de tolerancia, hay datos para sospechar que el tratamiento con antidepresivos en sí mismo puede contribuir a un cuadro depresivo crónico. En 1973 un seguimiento de cinco años de 84 pacientes depresivos tratados con tricíclicos señalaba un aparente efecto paradójico con el uso prolongado de los mismos, al encontrar un aumento del número de recaídas [56].

En 1994 se describe por primera vez de manera más clara la depresión inducida por antidepresivos. No como un fracaso en la protección contra recaídas o recurrencias por una pérdida de eficacia, tolerancia, sino por producir de manera activa una mayor vulnerabilidad a la depresión que se explicaría por un mecanismo de tolerancia oposicional [57,58]. Esta hipótesis de una evolución crónica de la depresión inducida por el uso mantenido de antidepresivos ha sido apoyada posteriormente por diferentes autores [23, 49, 59-62].

Que un fármaco utilizado de manera continuada acabe produciendo un efecto opuesto para lo que ha sido prescrito, empeorando la evolución de la enfermedad, no es un fenómeno exclusivo de los antidepresivos. Se ha descrito una peor evolución de los pacientes que han seguido tratamiento con neurolépticos durante años. comparado con los que dejaron el tratamiento (63). En los neurolépticos se ha descrito como hipótesis explicativa para este fenómeno el concepto de psicosis por hipersensibilidad, que explicaría la reaparición de los síntomas al retirarlos, al mismo tiempo que esa excesiva actividad dopaminérgica estaría también en relación con la aparición de discinesias tardías [64, 65].

En esta misma línea explicativa se ha propuesto el término disforia tardía. En individuos con una predisposición, un tratamiento antidepresivo prolongado, perpetuaría, y posiblemente empeoraría, el cuadro depresivo. De hecho, al encontrarse similitud explicativa con la aparición de las discinesias tardía hay autores que a esta clínica depresiva crónica provocada por el uso prolongado de antidepresivos la ha denominado "Disforia tardía" [66, 67]. Del mismo modo que ocurre con las discinesias tardías algunos individuos al retirar lentamente mejorarían, pero otros presentarían una clínica irreversible de depresión crónica persistente.

Los Pacientes

El 89,4% de los pacientes encuestados que tomaron antidepresivos durante años manifestaban que los antidepresivos les habían ayudado. El 73,5% reconocían efectos adversos, muchos de ellos estaban preocupados por estos y expresaban la necesidad de más información sobre riesgos de tomarlos largo tiempo y pedían apoyo para retirarlos [68].

Una de las mayores encuestas a nivel internacional dirigida a usuarios sobre la experiencia en la retirada de psicofármacos concluía que el 64% de los pacientes no habían recibido ninguna información de los médicos sobre los potenciales efectos secundarios. AL 25% no le dieron ningún consejo sobre como afrontar la retirada. Al 40% que le prescribieron un antidepresivo lo justificaron por la existencia de un desequilibrio químico. Y el 47% experimentaron síntomas de retirada durante más de un año. En las conclusiones los autores destacan el impacto desastroso en el proceso de retirada para algunos pacientes. Así como el fracaso de los responsables de la prescripción en abordar el problema. [43].

Discusión

El consumo tan elevado de antidepresivos y la complejidad de su retirada es un problema de salud pública grave, que necesita más investigación y adecuada valoración [69]. Los estudios retrospectivos son escasos y contradictorios [70,71] y se hacen sobre ensayos de eficacia que no contemplan entre sus variables el registro de estos efectos secundarios. Es evidente que la Influencia de la industria farmacéutica sobre los médicos, el peso de la investigación financiada por la industria y la prevalencia de un modelo biomédico que da prioridad a los tratamientos farmacológicos como primera línea de acción, han sobrevalorado los beneficios de los antidepresivos con relación a su riesgo [37].

Es necesaria, pues, una formación no auspiciada por la industria, para poder modificar los hábitos de prescripción. Aunque la retirada es un problema importante para muchas personas que toman antidepresivos desde hace años, sigue siendo esta una cuestión abandonada en gran medida en la literatura científica, en la práctica habitual y en la formación psiquiátrica [39, 41, 65, 69].

Los medicamentos antidepresivos siguen siendo el pilar del tratamiento de la depresión en atención primaria y en salud mental, mantenido por unas creencias falsas [72]. La psiquiatría académica sostiene que la dependencia física a los fármacos antidepresivos no existe y que los "síntomas de interrupción" al interrumpir la farmacoterapia de mantenimiento son benignos y afectan solo a una pequeña minoría de usuarios de antidepresivos. No es infrecuente que los médicos informen a los pacientes que se quejan de síntomas de abstinencia a los antidepresivos que estos síntomas no tienen nada que ver con los medicamentos, sino que son signos de su problema de salud mental subyacente [73,74].

Cuanto más veteranos son los psiquiatras más creen en la acción farmacológica de un medicamento y valoran menos la importancia de los efectos del placebo [75]. Estos hallazgos sugieren que los psiquiatras más experimentados (que con mayor frecuencia se encuentran en posiciones de liderazgo y miembros de grupos de expertos) son menos abiertos a los avances más recientes en la literatura científica sobre la eficacia de los antidepresivos. Además, aunque el 96% de los psiquiatras estaban familiarizados con la literatura reciente que cuestiona la eficacia de los antidepresivos, solo el 23% informó que estos estudios han influido en sus prácticas de prescripción [75].

Las investigaciones futuras deben determinar hasta qué punto el diagnóstico erróneo de retirada de antidepresivos confundido con el de recaída (que lleva a la restauración o el cambio de los antidepresivos) ha impulsado el uso prolongado de los antidepresivos desde mediados de la década de 2000 y posiblemente ha contribuido a la alta prevalencia de personas tomando antidepresivos, que está generando no sólo un coste económico sino también de salud al exponer a pacientes a efectos secundarios graves.

Conclusiones

La existencia de una sintomatología de abstinencia similar a la que producen las benzodiacepinas, junto a fenómenos de tolerancia y la dificultad para abandonar el consumo, colocan a los antidepresivos como fármacos generadores de dependencia. Aunque faltarían otros elementos característicos de la dependencia como el craving y sobre todo los problemas conductuales provocados para mantener el consumo como ocurre con drogas de abuso.

Es fundamental tener en cuenta la existencia de un síndrome de abstinencia, cuando reaparece una clínica similar a la que llevó a instaurar la medicación, tras una retirada o reducción de dosis. Hacer una cuidadosa exploración en la que la aparición de los síntomas al comienzo de una retirada del antidepresivo o en relación con cambios de dosis van a ser las principales características.

¿Es ético el diseño de discontinuidad al someter a los pacientes con la retirada brusca de los antidepresivos a un probable síndrome de abstinencia? Se requiere investigación independiente de los intereses de la industria farmacéutica. Y una mayor información por parte de la industria de los síntomas causados por la retirada de los fármacos.

Las investigaciones futuras deben determinar hasta qué punto el diagnóstico erróneo de abstinencia (que lleva a la restauración o el cambio de los antidepresivos) ha impulsado el uso prolongado de los antidepresivos desde mediados de la década de 2000.

Cuestionar las recomendaciones clínicas actuales de prescripciones de antidepresivos por tiempo muy prolongado. Pues hay una evidencia muy limitada sobre el efecto favorable de mantener, los tratamientos por encima de 6-9 meses. Deberían dejarse por encima de este periodo para casos muy seleccionados. Para ello serán necesarias programas formativos para profesionales

Desde una perspectiva ética, sanitaria y legal, parece prudente que tanto los profesionales como las organizaciones médicas revisen las directrices de los consentimientos informados y reconsideren el estatus de los antidepresivos en las guías clínicas, donde se recomiendan para muchos diagnósticos, y como tratamiento de primera elección en la depresión.

Los pacientes deberían, en un marco de decisiones con apoyo, ser informados de los modestos resultados clínicos y de la poca significación clínica, Deberían ser informados del riesgo en su uso prolongado; en particular de las dificultades para retirarlos y del peor pronóstico si se mantienen a largo plazo.

Para muchos pacientes que llevan años tomando antidepresivos, la propuesta de retirar el antidepresivo va a ser rechazada por las experiencias de retiradas previas, sin consejo, ni apoyo y por la dificultad que conlleva la retirada de los tratamientos prolongados. Habría que intentar al menos reducir muy lentamente, durante meses o años, hasta llegar a una dosis mínima del fármaco, pues posiblemente ya no va a ser posible la retirada total del mismo.

Para la Implementación de estos programas de apoyo puede ser necesaria la participación de enfermería y de usuarios con experiencia.

Conflictos de Interés

El autor declara que el artículo es original y no tener conflictos de interés en relación al mismo.

Referencias

1. AEMPS Informe de utilización de medicamentos U/AD/V1/14012015 Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Fecha de publicación: 14/01/2015 https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf
2.-Jorm A.F., Scott B. Patten, Traolach S. Brugha, Ramin Mojtabai "Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries" World Psychiatry 16:1 - February 2017 pg 90-99
3. Mojtabai R., Olfson M: "National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey"J Clin Psychiatry. 2014 Feb;75(2):169-77. doi: 10.4088/JCP.13m08443.
4. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med (2008) 5:e45. doi:10.1371/ journal.pmed.0050045
5. Hengartner MP. Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm. Front Psychiatry 2017; 8:275.
6. Patten SB 2004. The impact of antidepressant treatment on population health: synthesis of data from two national data sources in Canada. Popul Health Metr. 2004;2(1): ??
7. Whiteford H, McKeon GL, Harris M, Bacter Aj "Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis" Psychological Medicine (2013), 43, 1569–1585. Cambridge University Press 2012 doi:10.1017/S0033291712001717
8. Ioannidis J. 2the Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses" The Milbank Quarterly, 2016; vol 94, Nº 3, 485-514
9. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth- Moller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta- analysis and Trial Sequential Analysis. BMC Psychiatry 2017; 17:58. doi:10.1186/s12888-016-1173-2 SSRIs
10.-Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008; 358(3):252-260.
11.- Khan A., Brown W. A. "Antidepressants versus placebo in major depression: an overview" World Psychiatry 2015;14:294-300
12. Rush AJ, Trivedi M, Carmody TJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Ibrahim H, et al. One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies. Biol Psychiatry 2004;56(1):46-53. .doi:10.1016/j.biopsych2.004.04.005
13. Madhukar H. Trivedi A. John Rush, Stephen R. Wisniewski, Andrew A. Nierenberg, Diane Warden, et al: "Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice" (Am J Psychiatry 2006; 163:28–40.
14.-Cipriani A, Furukawa T A, Salanti G, Chaimani A, Atkinson L Z, Ogawa Y, Geddes, J.R Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and net- work meta-analysis. The Lancet, 2018; 391(10128), 1357–1366. http://dx.doi.org/10.1016/S0140- 6736(17)32802-7
15.Moncrief J. "What does the latest metaanalysis really tell us about antidepressants?" Epidemiology and Psychiatric Sciences 2018; 27,

430–432. © Cambridge University Press 2018 doi:10.1017/S2045796018000240.

16.- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ: Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. Psychother Psychosom 2010;79:267–279.

17- Pigott HE. STAR*D: a tale and trial of bias. Ethical Hum Psychol Psychiatry 2011; 13(1):6-28.

18.Pigott HE "The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression" Can J Psychiatry 2015;60(1):9–13

19.Pigott E. 2011 "STAR*D Adding Fiction to Fiction" https://www.madinamerica.com/2011/04/%EF%BB%BFstard-adding-fiction-to-fiction/ visitado el 27 julio del 2019

20. Mármol Fábregaa A, Inchauspe Arósteguib JA, Valverde Eizaguirrec MA, Pigottd E" Acerca del influyente estudio STAR*D sobre la clínica con antidepresivos: sesgos y resultados" Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2018; 38(133): 217-238 doi: 10.4321/S0211-573520180001000 1220.-

21.- Boseley, S. "The drugs do work: antidepressants are effective, study shows. The Guardian. Recuperado de https://www.theguardian.com/science/2018/feb/21/the-drugs-do-work-antide-pressants-are-effective-study-shows

22. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e024886. doi:10.1136/ bmjopen-2018-024886

23.Hengartner M, Angst J, Rossler W. " antidepressant use prospectively relates to a poorer Long-term outcome of depression: results from a Prospective community cohort study over 30 years". Psychotherapy and Psychosomatics 2018 (Abril)… Volaumen, numero 181-183

24. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. Br J Psychiatry. 1998;172:227–231.

25. Chen JA, Papakostas GI, Youn SJ, Baer L, Clain AJ, Fava M, et al. Association between patient beliefs regarding assigned treatment and clinical response: reanalysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. J Clin Psychiatry 2011; 72:1669–76. doi:10.4088/JCP.10m06453.

26. Broich K, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants, European Neuropsychopharmacology, 2009; 19 (5): 305-308,

27. Deshauer D., MSc, David Moher, Dean Fergusson, Ester Moher, Margaret Sampson MLIS, Jeremy Grimshaw: "Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials" CMAJ 2008;178(10):1293-301

28. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet, 2003; 361:653–61. doi:10.1016/S0140- 6736(03)12599-8

29. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 19:1–13. doi:10.1093/ijnp/pyv076

30. Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, et al. A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions. J Consult Clin Psychol. 1992;60(5):664–669.

31.Moncrieff J. "Are Antidepressants as Effective as Claimed? No, They Are Not Effective at All" Can J Psychiatry 2007;52:96–97

32.Kramer J C, Klein DF, Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. Am. J. Psychiatr 1961;118:548–50.

33. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syn- drome: a randomised clinical trial. Biological Psychiatry 1998; 44, 77-87.

34.Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. Journal of Psychopharmacology 1998; 12:305-313.

35.Zajecka I, Tracy K A, & Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin uptake inhibitor: A literature review. Journal of Clinical Psychiatry, 1997; 58, 291-297.

36.Horowitz MA, Taylor D "Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms"www.thelancet.com/psychiatry Published online March 5, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X

37.Davies J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? Addictive Behaviors, https://doi.org/10.1016/j.addbeh. 2018.08.027

38. Massabki I, Abi-Jaoude E. Selective serotonin reuptake inhibitor 'discontinuation syndrome' or withdrawal. The British Journal of Psychiatry. Cambridge University Press; 2020;:1–4.

39. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC."What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re- uptake inhibitors". Addiction, 2012; 107, 900–908.

40. Rickels K "Should Benzodiazepines Be Replaced by Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders? Fact or Fiction?" Psychother Psychosom 2013;82:351–352 DOI: 10.1159/000353502

41. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychother Psychosom 2015;84:72–81. doi:10.1159/000370338

42.The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009). Depression in adults: recognition and management. Website https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/ resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742638037 , Accessed date: July 2018

43. James Davies, Regina Pauli, Luke Montagu: "Antidepressant Withdrawal: a Survey of Patients' Experience by the All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence APPG- Sept 2018 http://prescribeddrug.org/ Consultado el 8 de Enero del 2020

44. .Haddad, P ,Anderson, I.M.Ian M . Anderson: "Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms" Advances in Psychiatric Treatment 2007; 13: 447–457 doi: 10.1192/apt.bp.105.001966

45. Black K, She C, Dursun S, Kutcher S. "Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria"J Psychiatry Neurosci 2000;25(3):255-61

46.Thibault R. "Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved" Frontiers in Pharmacology 16 april 2013 vol 4, Article 45 pp 1-10

47. Hyman S "Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action" Am J Psychiatry 1996; 153: 151-61

48. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA , Peretti Ch.S., Kanahara N.,Takase M, Iyo M. "Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy" Psychother Psychosom 2017;86:189–219 DOI: 10.1159/000477313

49.Fava G A, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.35 (201) 1593-1602, Prepublication accessed online at doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.026

50. Brian H. Harvey, Bruce S. McEwen, Stein , DJ"Neurobiology of Antidepressant Withdrawal: Implications for the Longitudinal Outcome of Depression Biol Psychiatry 2003;54:1105–1117

51- Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence- based? Addictive Behaviors 2019a; 97, 111–121.

52. Phelps J/ "Tapering antidepressants: Is 3 months slow enough? Medical Hypotheses 2011; 77 , 1006–1008

53. Meyer JH et al .Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [11C]DASB

Positron Emission Tomography Study" Am J Psychiatry 2004; 161:826–835
54. Katz G. "Tachyphylaxis/ Tolerance to Antidepressive Medications: A Review" Sir J Psychiatry Relat Sci vol 48 nº2 (2011)
55. Williams N, Simpson AN, Simpson K, Nahas Z."Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. Hum Psychopharmacol, 2009;24 (5):401-8. doi: 10.1002/hup.1033.
56. Van Scheyen JD "Recurrent vital depressions" Psychiatria, Neurologia, Neurochirugia 1973; 76: 93-112
57 Fava GA. Do antidepressant and antianxiety drugs increase chronicity in affective disorders? Psychother Psychosom 1994;61(3–4):125–131.
58. Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? J Clin Psychiatry (2003) 64:123–33. doi:10.4088/JCP. v64n0204 (visitado el 22 julio 2019)
59. Fava GA, Tomba E, Grandi S: The road to recovery from depression – don't drive today with yesterday's map. Psychother Psychosom 2007;76:260–265.
60. Vittengl JR. Poorer long-term outcomes among persons with major depressive disorder treated with medication. Psychother Psychosom 2017;86(5):302-4.
61. Hughes S, Cohen D. A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression. J Affect Disord 2009; 118:9–18. doi:10.1016/
62. Bockting CLH, ten Doesschate MC, Spijker J, Spinhoven P, Koeter MWJ, Schene AH, et al. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. Psychother Psychosom 2008;77(1):17-26.
63. Harrow M, Jobe TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? Schizophr Bull. 2013;39(5):962–5.
64. Chouinard G, Jones BD, Annable L: Neuroleptic-induced hypersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 1978;135:1409-1410
65 Chouinard G. Jones MD. Neuoleptic-Induced supersensitivity Psychosis: clinical and Pharmacologic Characteristics. Am J Psychiatry 1980; 137:1
66. El-Mallakh RS, Waltrip C, Peters C. Can long-term antidepressant use be depressogenic? J Clin Psychiatry 1999;60:263.
67. El-Mallakh RS, Gao Y, Roberts J. Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in-inducing chronic depression. Medical Hypotheses. 76(2011):769-73.
68. Cartwright C, Read GK, Cowan OJ. Dehar: T "Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects" Patient Preference and adherence 2016;10 140-1407
69. Gøtzsche PC. Deadly psychiatry and organised denial. 1st ed. Copenhagen, Denmark: People's Press; 2015. 376 p.
70. Borges S, Chen YF, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA, Mathis M, Unger E, Yang P, Khin NA. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration". J Clin Psychiatry. 2014; 75(3):205-14. doi: 10.4088/JCP.13r08722.
71. Recalt A.M. , Cohen D. "Withdrawal Confounding in Randomized Controlled Trials of Antipsychotic, Antidepressant, and Stimulant Drugs, 2000-2017" Psychother Psychosom Publicado online Marzo, 20, 2019 DOI: 10.1159/000496734
72. P. Hengartner MP, Martin Plöderl M. "False Beliefs in Academic Psychiatry: The Case of Antidepressant Drugs" Ethical Human Psychology and Psychiatry, 2018; 20, (1) pp: 6-16
73. Read J, Cartwright, Gibson K,"Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants" Psychiatry Research, 2014; 216 (1): 67-73
74. Kessing LV, Hansen HV, Demyttenaere K and Bech P. Depressive and bipolar disorders: patients' attitudes and beliefs towards depression and antidepressants. Psychological Medicine 1005; 35, 1205–1213.
75. Vijapura S, Laferton J, Mintz,D. Kaptchuk T, Wolfe D. "Psychiatrists' Attitudes Towards Non-pharmacologic Factors within Context of Antidepressant Pharmacotherapy" Acad Psychiatry. 2016; 40(5): 783–789. doi:10.1007/s40596-015-0470-2.

Publicaciones de ensayos clínicos: ¿son suficientes para tomar decisiones terapéuticas?

(Clinical trial publications: A sufficient basis for healthcare decisions?)

Hans-Georg Eichlera, Guido Rasi

European Journal of Internal Medicine 2020; 71:13-14
DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.022
Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos siguen siendo la fuente más importante de información científica para tomar decisiones de atención médica. Esto se aplica a las decisiones a nivel de población que toman los reguladores de medicamentos o los que pagan (los seguros) la atención médica, así como a las decisiones de tipo individual entre pacientes y médicos. En referencia a los tratamientos farmacológicos, el "estándar de oro" para la toma de decisiones son los ensayos controlados aleatorios (ECA) bien diseñados y ejecutados, que informan adecuadamente los resultados. Las publicaciones de los ECAs en revistas revisadas por pares generan grandes expectativas y conllevan responsabilidades éticas.

Shepshelovich y col. [1] informan en este número del European Journal of Internal Medicine los resultados de una evaluación sistemática sobre la frecuencia y notificación de los cambios de diseño en los ensayos clínicos con medicamentos que se han publicado en revistas médicas influyentes. Los autores compararon una cohorte de publicaciones de ensayos clínicos con las entradas correspondientes en ClinicalTrials.gov al inicio del ensayo. La mayoría de los ensayos eran ECAs grandes, de fase III, financiados por la industria; los autores informaron resultados positivos en la mayoría de ellos.

Shepshelovich y sus colegas identificaron modificaciones a las definiciones de resultados primarios, el calendario para la evaluación de resultados o cambios al tamaño original de las muestras (> 10% de cambio) en más de la mitad de los ensayos. La mayoría de las enmiendas no se informaron en las respectivas publicaciones. No hubo asociaciones significativas entre las modificaciones y la fase del ensayo o el patrocinador (industria versus no industria).

Las observaciones de los autores apoyan hallazgos similares en investigaciones anteriores y parecen solidas; sugieren que el informe de ensayos clínicos en las revistas médicas no ha mejorado en los últimos años.

No estamos en condiciones de evaluar si los cambios de diseño observados en cada uno de los ensayos podrían haber tenido un impacto en las decisiones de atención médica, pero coincidimos plenamente con los autores en que las modificaciones post hoc a

los indicadores primarios de impacto u otros elementos clave del diseño del ensayo son preocupantes. Por las razones descritas en el artículo, tales modificaciones, ya sean informadas o no, pueden socavar seriamente la validez científica del ensayo, dando lugar a decisiones de atención médica inapropiadas, con consecuencias potencialmente perjudiciales para la salud pública.

Desde la perspectiva del regulador de medicamentos, un "usuario" clave de los resultados de los ensayos clínicos y del tomador de decisiones sobre los tratamientos con medicamentos, los hallazgos de Shepshelovich y col. desencadenan una serie de reflexiones y conclusiones.

Primero, basarse únicamente en las publicaciones de ensayos clínicos en las revistas científicas para tomar decisiones de atención médica no es una buena idea. Una interpretación benigna de las observaciones de los autores es la inutilidad de intentar condensar la información de los ensayos clínicos, que generalmente abarcan varios cientos (a veces miles) de páginas, en publicaciones de 10 páginas. Independientemente de las causas fundamentales, no informadas, para modificar post hoc el diseño, hay matices más finos, pero potencialmente importantes de la planificación y ejecución de un ensayo que podrían no mencionarse en una publicación. Los reguladores de medicamentos han sido conscientes de esta limitación durante mucho tiempo, y obtienen y evalúan de manera rutinaria la documentación completa (en lugar de solo publicaciones) de ensayos clínicos destinados a respaldar decisiones reguladoras; incluyendo el protocolo del ensayo clínico con todas sus modificaciones posteriores.

monitoreo, normas para presentar la información y buena gobernanza de los ensayos clínicos. Estas salvaguardas se implementan para garantizar la credibilidad de los resultados y para evitar que se hagan interpretaciones demasiado optimistas, entre otras cosas, a través de informes incompletos de enmiendas. Somos conscientes de que entre los investigadores algunos aspectos de los requisitos reglamentarios de calidad no son populares y pueden requerir modificaciones [2], pero la magnitud del déficit de información que Shepshelovich y col. han vuelto a confirmar destaca que sigue siendo necesario hacer una gestión rigurosa de la calidad de los ensayos clínicos [3].

En segundo lugar, la elevada frecuencia de cambios importantes en el diseño que documenta este estudio subraya la necesidad de que los responsables de la toma de decisiones tengan una comprensión longitudinal de los ensayos clínicos relevantes para la toma de decisiones, desde su concepción hasta la interpretación de los resultados. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al igual que los reguladores de medicamentos de otros países, advierte a las empresas que desarrollan medicamentos sobre los aspectos importantes del diseño de los ensayos clínicos con medicamentos. Este proceso, denominado asesoramiento científico [4], está diseñado para garantizar, a priori, que los ensayos tendrán una elevada probabilidad de ser robustos e interpretables, y minimizar las preocupaciones pos-hoc sobre la planificación o ejecución del ensayo clínico cuando los resultados estén disponibles. Recientemente, este proceso, que está muy bien establecido, ha sido criticado por poner en peligro la independencia de los evaluadores de las agencias reguladoras y de los decisores. Podríamos argumentar que los resultados presentados aquí subrayan la necesidad de seguir supervisando e interpretando los ensayos clínicos, y aportan una justificación adicional para mantener los procedimientos de asesoramiento científico que se han establecido.

Tercero, los reguladores (y quizás algunas organizaciones que pagan la atención médica) aprovechan su autoridad legal para solicitar y obtener el conjunto completo de documentos relacionados con los ensayos. Sin embargo, la comunidad científica más amplia y el público en general no pueden utilizar estos poderes legales, una situación que, en el pasado, ha impedido que se hagan evaluaciones científicas exhaustivas y públicas de los ensayos clínicos, incluyendo la verificación de la adherencia al protocolo original del estudio. Durante la última década, esta deficiencia del ecosistema de ensayos clínicos ha llevado a impulsar solicitudes de total transparencia para los documentos clave del ensayo. La EMA ha sido pionera en la transparencia de los ensayos clínicos y en 2014 adoptó una política sobre publicación proactiva de datos clínicos (de prueba) en su sitio web [5]. Lamentablemente, el debate sobre la transparencia de los ensayos clínicos no ha concluido [1]. Las deficiencias en las publicaciones de ensayos clínicos destacadas por Shepshelovich y col. reivindican el enfoque de transparencia adoptado por la EMA y otras organizaciones a favor de la salud pública.

Cuarto, observamos que la mayor parte de los cambios (no informados) al diseño ocurrieron en los ECAs (solo unos pocos afectaron a los ensayos de un solo brazo). ¿Qué nos dicen los resultados de este estudio sobre nuestra interpretación y confianza en los ECAs? Los ECAs a menudo se describen como el "estándar de oro" para la generación de evidencia [6]; hemos escuchado que los resultados de los ECAs son, casi por definición, "La evidencia". El argumento generalmente se basa en el supuesto de que la aleatorización protege contra el sesgo y, en el contexto de debates sobre los méritos relativos de los diseños, se presenta a los ensayos aleatorios versus no aleatorios, a veces de forma dicotómica, en blanco y negro. La verdad es probablemente más matizada. Ahora sabemos que la falta de un marco adecuado [7] se traduce en que, durante mucho tiempo, los ECAs han utilizado una definición poco clara del efecto del tratamiento que pretendían medir, lo que podría significar que la interpretación está sesgada. Los resultados actuales son un recordatorio útil de que el sesgo puede aparecer en todas las etapas del ensayo, a veces sin informarlos y quizás sin ser detectados. No hay duda, en nuestra opinión, de que los ECAs siguen siendo el mejor estándar disponible por su alta validez interna. Sin embargo, "lo mejor disponible" no es necesariamente "oro". Una lección del trabajo de Shepshelovich y col. es que podríamos tener que recalibrar nuestro uso del lenguaje para evitar expectativas demasiado ingenuas y reflejar un nivel apropiado de humildad científica.

Referencias

1. Shepshelovich, D., Yahav, D., Tibau, A., and Amir, E. Assessment of frequency and reporting of design changes among clinical drug trials published in influential medical journals. (pii: S0953-6205(19)30294-8 [Epub ahead of print]) Eur J Intern Med. 2019 Aug 19; https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.009
2. Eichler, H.G. and Sweeney, F. The evolution of clinical trials: can we address the challenges of the future?. Clin Trials. 2018 Feb; 15: 27–32https://doi.org/10.1177/1740774518755058
3. EMA website "ICH E8 General considerations for clinical studies.".

4. EMA website "Scientific advice and protocol assistance".
5. EMA website "Clinical data publication".
6. Bothwell, L.E., Greene, J.A., Podolsky, S.H., and Jones, D.S. Assessing the gold standard–lessons from the history of RCTs. N Engl J Med. 2016 Jun 2; 374: 2175–2181https://doi.org/10.1056/NEJMms1604593
7. EMA website "ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials.".

Beneficios y daños de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH): revisión sistemática con metaanálisis de datos de informes de ensayos clínicos *(Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports)*

Lars Jørgensen, Peter C. Gøtzsche & Tom Jefferson

Systematic Reviews 2020; 43 (9)
https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-0983-y
Traducido por Salud y Fármacos

Objetivo. Evaluar los beneficios y daños de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH).

Fuentes de datos. Informes de estudios clínicos (CSR), 2014 a 2017, obtenidos de la Agencia Europea de Medicamentos y GlaxoSmithKline.

Criterios de elegibilidad. Ensayos aleatorios que compararon una vacuna contra el VPH con un placebo o un comparador activo en participantes sanos de todas las edades.

Valoración y síntesis. Dos investigadores extrajeron datos y juzgaron el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane (versión 2011). Las estimaciones de la razón de riesgo (RR) se agruparon mediante el metaanálisis de efectos aleatorios.

Medidas de resultado. Resultados clínicamente relevantes calculados por intención de tratar, incluyendo la presencia de precursores de cánceres relacionados con el VPH, independientemente de los tipos de VPH involucrados, los procedimientos de tratamiento y los daños graves y generales.

Resultados. Se obtuvieron veinticuatro de los 50 informes de estudios clínicos elegibles (CSR). En total representaban 58.412 páginas de 22 ensayos y 2 estudios de seguimiento que incluyeron a 95.670 participantes: 79.102 mujeres y 16.568 hombres de 8 a 72 años; 393.194 persona-años; y 49 meses de seguimiento medio ponderado.

Se consideró que los 24 estudios tenían alto riesgo de sesgo. Los daños graves se informaron de forma incompleta para el 72% de los participantes (68.610 / 95.670). Casi todos los participantes en los grupos control recibieron comparadores activos (48.289 / 48.595, 99%). Ningún informe de estudio clínico incluyó los formularios completos de informes de casos.

A los 4 años de seguimiento, las vacunas contra el VPH redujeron el carcinoma in situ relacionado con el VPH (367 en el grupo que recibió la vacuna contra el VPH frente a 490 en el grupo de comparación, RR 0,73 [intervalo de confianza del 95%, IC, 0,53 a 1,00], número necesario para vacunar [NNV] 387, P = 0,05, I^2 = 67%) y los procedimientos para el tratamiento de problemas relacionados con el VPH (1.018 vs. 1.416, RR 0,71 [IC 95% 0,63 a 0,80], NNV 75, P <0.00001, I^2 = 45%).

Las vacunas contra el VPH aumentaron los trastornos graves del sistema nervioso (análisis exploratorio: 72 vs. 46, RR 1,49 [1,02 a 2,16], número necesario para dañar [NNH] 1.325, P = 0,040, I^2 = 0%) y daños generales (13.248 vs. 12.394, RR 1,07 [IC 95% 1,03 a 1,11], NNH 51, P = 0,0002, I^2 = 77%) pero no se incrementaron significativamente ni las muertes (45 vs. 38, RR 1,19 [IC 95% 0,65 a 2,19], P = 0.58, I2 = 30%) ni los daños graves (1.404 vs. 1.357, RR 1,01 [IC 95% 0,94 a 1,08], P = 0,79, I^2 = 0%).

Conclusión. A los 4 años de seguimiento, las vacunas contra el VPH disminuyeron la presencia de precursores del cáncer y el número de intervenciones para tratar problemas relacionados con el VPH, pero aumentaron los trastornos graves del sistema nervioso (análisis exploratorio) y los daños generales. Como los ensayos incluidos se diseñaron principalmente para evaluar los beneficios y no se diseñaron adecuadamente para evaluar los daños, no se sabe en qué medida los beneficios de las vacunas contra el VPH superan sus daños. El acceso limitado a informes de estudios clínicos y datos de ensayos e informes de casos impidió una evaluación exhaustiva.

Nota de Salud y Fármacos: En el Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23.2 hay más información sobre la metodología de los estudios pivotales y como esto ha afectado la calidad de la información sobre efectos adversos. También vale la pena destacar que estos resultados cuestionan las políticas públicas que obligan a aplicar la vacuna. Vacunar a 387 personas para evitar un evento representa un costo muy elevado, sobre todo si se tiene en cuenta todos los ensayos tuvieron un riesgo elevado de sesgo y que hay otras estrategias para evitar la aparición de cáncer cervical que los gobiernos van a tener que seguir implementando. Estos datos nos llevan a concluir que los fondos destinados a la vacuna deberían utilizarse en fortalecer los programas de detección de lesiones precancerígenas y su tratamiento.

Beneficios y daños de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH): comparación de los datos de informes de estudios clínicos (CSR) con las entradas correspondientes en el registro de ensayos y las publicaciones en revistas

(Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of trial data from clinical study reports with corresponding trial register entries and journal publications)

Lars Jørgensen, Peter C. Gøtzsche, Tom Jefferson

Systematic Reviews 2020; 9 (42)
https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01300-1
Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes. Ningún estudio ha analizado las diferencias en las estimaciones agrupadas, como los metaanálisis, de los diferentes documentos correspondientes a la misma intervención. En este estudio, comparamos los metaanálisis de los datos de los ensayos de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) incluidos en informes de los ensayos clínicos (IES) con los datos incluidos en las entradas correspondientes del registro de ensayos y en las publicaciones en revistas.

Métodos. Obtuvimos los IEC de la Agencia Europea de Medicamentos y GlaxoSmithKline, las entradas correspondientes al registro de ensayos de ClinicalTrials.gov y las publicaciones en revistas a través del Registro Central de Ensayos Controlados de la Colaboración Cochrane, Google Scholar y PubMed. Dos investigadores extrajeron datos. Se compararon los informes de los aspectos del diseño del ensayo y 20 resultados de beneficios y daños preespecificados que cada uno de los investigadores había extraído de cada tipo de documento de estudio. Las razones de riesgo se calcularon con el método de varianza inversa de efectos aleatorios.

Resultados. Se incluyeron documentos de estudio de 22 ensayos clínicos aleatorios y 2 estudios de seguimiento con 95,670 participantes sanos y controles que no recibieron la vacuna del VPH (los controles recibieron placebo, adyuvantes de vacunas contra el VPH y vacunas contra la hepatitis). Obtuvimos 24 informes de ensayos clínicos (IEC), 24 entradas correspondientes al registro de ensayos y 23 publicaciones en revistas; la mediana del número de páginas por ensayo fue 1.351 (rango 357 a 11.456), 32 (rango 11 a 167) y 11 (rango 7 a 83), respectivamente. Los 24 (100%) informes de ensayos clínicos (IEC), ninguna (0%) de las entradas en el registro de ensayos y 9 (39%) publicaciones en revistas informaron sobre los seis sesgos principales relacionados con el diseño que define el Manual Cochrane versión 2011. Los IEC incluían más criterios de inclusión (media 7,0 vs. 5,8 [en las entradas del registro de ensayos] y 4,0 [en las publicaciones en revistas]) y criterios de exclusión (media 17,8 vs. 11,7 y 5,0) pero menos resultados primarios (media 1,6 vs. 3,5 y 1,2) y resultados secundarios (media 8,8 vs. 13,0 y 3,2) que las entradas en el registro de ensayos.

El registro de ensayos incluía resultados para 19 ensayos (79%). En comparación con los IEC, las entradas en el registro de ensayos y las publicaciones en revistas contenían el 3% y el 44% de los siete indicadores de beneficios evaluados (6.879 frente a 230 y 3.015) y el 38% y el 31% de los 13 indicadores de daños evaluados (167.550 vs. 64.143 y 51.899). Cuando comparamos las estimaciones agrupadas de la razón de riesgo de los informes correspondientes de los ensayos clínicos como razones de riesgo relativo, ninguna de las estimaciones del metaanálisis difirió significativamente.

Conclusión. Entre las estimaciones de los metaanálisis de los resultados evaluados no hubo diferencias significativas entre los correspondientes tipos de documentos de los ensayos. Los IEC fueron superiores en términos de la cantidad y la calidad de los datos que contenían y deben usarse como fuentes primarias de datos en las revisiones sistemáticas.

Nota de Salud y Fármacos: En el Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23.2 hay más información sobre la metodología de los estudios pivotales y como esto ha afectado la calidad de la información sobre efectos adversos.

Síndrome del túnel carpiano: a veces inducido por fármacos

Revue Prescrire 2019; 39(426): 264-267
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- El síndrome del túnel carpiano puede ser consecuencia del consumo de un fármaco. En 2019, los fármacos que se sabe que exponen a los pacientes a este síndrome son principalmente los antiestrógenos de la clase de inhibidores de la aromatasa, los bifosfonatos para tratar la osteoporosis y los anticoagulantes orales.

- Cuando un fármaco está involucrado o se sospecha que está involucrado en el síndrome del túnel carpiano, una de las opciones terapéuticas a considerar es la retirada del fármaco, porque a menudo se acompaña de mejoría sintomática.

El síndrome del túnel carpiano engloba a un grupo de trastornos sensoriales, y algunas veces motores, causados por la compresión del nervio mediano en el túnel carpiano, que está en la muñeca, entre los huesos y el ligamento transverso del carpo. Se manifiesta como dolor, hormigueo o entumecimiento a lo largo de la distribución sensorial del nervio mediano, es decir, los primeros tres dedos y el lado lateral del cuarto dedo. En algunos pacientes, estos síntomas se extienden a toda la mano o, a veces, se irradian al antebrazo o incluso hasta el hombro. El síndrome del túnel carpiano es frecuente en adultos [1, 2].

El síndrome del túnel carpiano es más frecuente en mujeres embarazadas o menopáusicas, en personas obesas y en pacientes con diabetes, hipotiroidismo o amiloidosis. Un traumatismo que afecte a la región de la mano-muñeca, como una fractura de la

muñeca, movimientos enérgicos repetitivos o la vibración de la mano y la muñeca, pueden provocar la aparición del síndrome del túnel carpiano [2-4]. Una neuropatía que afecte al nervio mediano, trastornos del tejido conectivo o trastornos de las articulaciones, como osteoartritis o artritis reumatoide, también pueden causar el síndrome del túnel carpiano. Los mecanismos implicados son compresión anatómica, inflamación, engrosamiento de los tendones y edema o hematoma en el túnel carpiano, porque ese espacio no se expande [1, 2].

A veces está involucrado un fármaco. En 2019, ¿cuáles son los principales fármacos que se sabe que pueden conllevar un riesgo de síndrome del túnel carpiano?

Para responder a esta pregunta, hicimos una revisión de la información principal, recopilada según la metodología de *Prescrire*.

Anastrozol y otros inhibidores de la aromatasa
Anastrozol, exemestano y letrozol son inhibidores de la aromatasa empleados para el tratamiento del cáncer de mama. Estos fármacos inhiben la conversión extraovárica de andrógenos en estrógenos, pero no bloquean la formación de estrógenos en los ovarios. Los trastornos musculoesqueléticos, incluyendo el dolor articular, óseo y muscular, son más frecuentes con los inhibidores de la aromatasa que con tamoxifeno (modulador selectivo de los receptores de estrógenos) o el placebo. Este aumento de la frecuencia ya se había observado en ensayos clínicos [4-6].

En un ensayo clínico con 3.864 mujeres menopáusicas con cáncer de mama, tras una mediana de seguimiento de 6,4 años, se notificó la aparición de síndrome del túnel carpiano en el 3,4% de las mujeres tratadas con anastrozol frente al 1,6% de las mujeres tratadas con placebo [1, 4].

Otros ensayos clínicos han demostrado una frecuencia más alta, estadísticamente significativa, del síndrome del túnel carpiano con anastrozol que con tamoxifeno (2,6% frente a 0,7%, respectivamente), con exemestano que con tamoxifeno (2,8% frente a 0,6%) y con letrozol que con tamoxifeno (0,8% frente a 0,2%) [4-6].

En la mayoría de los casos, los síntomas del síndrome del túnel carpiano fueron de gravedad moderada y normalmente aparecieron durante el primer año de exposición al inhibidor de la aromatasa. En una serie de casos en los que se suspendió el inhibidor de la aromatasa, los síntomas se resolvieron sin cirugía en una mediana de tiempo de 4 meses [6].

Anticonceptivos hormonales
El embarazo es un factor de riesgo que sugiere que las hormonas estrogénicas y progestágenas tienen un rol en el síndrome del túnel carpiano [4].

Sin embargo, los datos clínicos sobre la relación entre la anticoncepción hormonal y el síndrome del túnel carpiano son débiles, antiguos y opuestos [7-9]. En enero de 2019, el extracto de la base de datos europea de farmacovigilancia que es de acceso público contenía algunos casos de síndrome del túnel carpiano atribuidos a varios progestágenos, utilizados en monoterapia o combinados, incluyendo a levonorgestrel en 22 casos [10].

Danazol
Danazol es un inhibidor de la gonadotropina que tiene actividad androgénica moderada, sin actividad estrogénica o progestogénica. Se emplea para el tratamiento de la endometriosis y el edema angioneurótico hereditario [11]. En la década de 1980 se publicaron dos casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con danazol [12].

Hormona del crecimiento
Los pacientes con acromegalia causada por un exceso de hormona del crecimiento a menudo también se ven afectados por el síndrome del túnel carpiano [13].

Se han descrito informes y series de casos de síndrome del túnel carpiano tras diversos usos de la hormona del crecimiento, incluyendo niños tratados por trastornos del crecimiento, hombres de edad avanzada y por autoadministración entre los atletas [14-18].

La afectación a menudo fue bilateral, con un inicio que varió desde unos pocos meses hasta varios años después del inicio de la exposición a la hormona del crecimiento. En varios casos, los síntomas desaparecieron durante los meses posteriores al cese de la exposición.

Bifosfonatos
Los bifosfonatos conllevan un riesgo de dolor articular, óseo y muscular, que puede llegar a ser severo [19, 20]. Se han atribuido casos de síndrome del túnel carpiano a los bifosfonatos [19].

Un estudio de cohortes realizado entre 1994 y 2005, a partir de datos extraídos de una base de datos de atención primaria del Reino Unido, incluyó a 59.475 mujeres mayores de 51 años, sin diagnóstico de cáncer [19]. Este estudio comparó la aparición del síndrome del túnel carpiano en 19.825 mujeres que habían recibido al menos una receta de bifosfonato oral, frente a 39.650 mujeres no expuestas [19].

El síndrome del túnel carpiano se diagnosticó en 1,2% de las mujeres en el grupo de bifosfonatos frente al 0,8% de las mujeres en el grupo control. Tras ajustar por diversos factores de confusión, hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de síndrome del túnel carpiano entre las mujeres expuestas a un bifosfonato, con un riesgo relativo de 1,4 (intervalo de confianza del 95% (IC95): 1,2-1,6) [19].

Anticoagulantes
El síndrome del túnel carpiano se ha descrito en pacientes tratados con anticoagulantes. De hecho, la compresión del nervio mediano puede deberse a un hematoma en la región de la muñeca por la que pasa el nervio mediano [21-23].

Una publicación japonesa notificó un caso de síndrome de túnel carpiano agudo atribuido a apixabán, en ausencia de cualquier traumatismo [21]. Otra publicación mencionó el mismo problema durante el tratamiento con rivaroxabán [22]. En la base de datos europea de farmacovigilancia aparecen algunas docenas de casos del síndrome del túnel carpiano atribuidos a anticoagulantes orales de acción directa (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán) [23].

La heparina estuvo implicada en el desarrollo de síndrome del túnel carpiano tras formarse un hematoma en la región de la muñeca que se utilizó para la inserción de un catéter [24].

Se han observado casos de síndrome del túnel carpiano en pacientes tratados con warfarina que acababan de sufrir un traumatismo menor en la muñeca [25, 26].

Fármacos antirretrovirales
Se han descrito varios casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con inhibidores de la proteasa del VIH. Se han propuesto varios mecanismos, como trastornos metabólicos o aumento de peso [27, 28].

El síndrome del túnel carpiano también se cita como efecto adverso, poco frecuente, de un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir [29, 30].

Y también
Teriflunomida, un inmunosupresor empleado en algunas formas de esclerosis múltiple. El síndrome del túnel carpiano se notifica con frecuencia como efecto adverso de la teriflunomida [31]. En enero de 2019, el extracto de acceso público de la base de datos europea de farmacovigilancia enumeraba 26 casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con teriflunomida [32].

Un equipo describió ocho pacientes que desarrollaron el síndrome del túnel carpiano durante un tratamiento que incluyó interleucina-2. Los síntomas aparecieron inmediatamente o poco después de la inyección de interleucina-2, y no parecieron ser dosis-dependientes. Los síntomas fueron moderados y se resolvieron de forma espontánea en las 48 horas posteriores a la retirada del fármaco [33]. Se han publicado otros dos casos de síndrome del túnel carpiano atribuidos a interleucina-2. Un paciente sintió dolor intenso en ambas manos, y el otro tuvo una sensación de hormigueo y dolor en una mano [34].

Los trastornos musculoesqueléticos y las neuropatías periféricas son efectos adversos conocidos de las fluoroquinolonas [35, 36]. Un estudio de casos y controles mostró una relación entre la exposición a una fluoroquinolona y el síndrome del túnel carpiano (sin comparación con otro antibiótico) [35, 37].

Se han notificado algunos casos de síndrome del túnel carpiano con beta-bloqueantes que se resolvieron espontáneamente entre 6 y 10 semanas después de la retirada del fármaco [38, 39].

Se han publicado dos casos de síndrome del túnel carpiano relacionados con disulfiram (empleado para reducir el consumo de alcohol). Los pacientes estaban asintomáticos entre 6 semanas y 3 meses después de la retirada del fármaco [40].

Las colagenasas derivadas del *Clostridium histolyticum* se comercializan para el tratamiento de la contractura de Dupuytren. Se han atribuido casos de síndrome del túnel carpiano a este tratamiento, como resultado de la inflamación en el sitio de inyección [41-43].

En la práctica: en casos de síndrome del túnel carpiano tenga en cuenta a los fármacos
Al afrontar un caso de síndrome del túnel carpiano, lo mejor para el paciente es considerar el posible rol de un fármaco. Cuando un fármaco esté probablemente involucrado en el síndrome del túnel carpiano, su retirada es una de las opciones terapéuticas a considerar, dado que a menudo permite que los síntomas reviertan, evitando así el tratamiento quirúrgico.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

Búsqueda bibliográfica hasta el 1 de febrero de 2019

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Syndrome du canal carpien” *Premiers Choix Prescrire*, Junio 2019: 4 páginas.
2. Kothari MJ et al.“Carpal tunnel syndrome: Etiology and epidemiology” *UptoDate*. www.uptodate.com acceso 29 de enero de 2019: 8 páginas.
3. Gorevic PD et al.“Musculoskeletal manifestations of amyloidosis” *UptoDate*. www.uptodate.com acceso 13 de noviembre de 2018: 10 páginas.
4. Prescrire Editorial Staff “Anastrozole: carpal tunnel syndrome” *Prescrire Int* 2016: 25 (175): 242.
5. Sestak I et al. “Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial” *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4961-4965.
6. Labidi S et al. “Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: prevalence in daily practice” *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78 (6): 1311-1315.
7. Sabour MS et al.“The carpal tunnel syndrome: a new complication ascribed to the“pill”” *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107 (8): 1265-1267.
8. Geoghegan JM et al. “Risk factors in carpal tunnel syndrome” *J Hand Surg Br* 2004; 29 (4): 315-320.
9. De Krom MC et al.“Risk factors for carpal tunnel syndrome” *Am J Epidemiol* 1990; 132 (6): 1102-1110.
10. EMA “European database of suspected adverse drug reaction reports. Levonorgestrel” Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
11. ANSM “RCP-Danatrol” 6 de agosto de 2018: 5 páginas.
12. Sikka A et al. “Carpal tunnel syndrome associated with danazol therapy” *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147 (1): 102-103.
13. Abreu A et al. “Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities” *Pituitary* 2016; 19 (4): 448-457.
14. Cohn L et al.“Carpal tunnel syndrome and gynaecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-I concentrations” *Clin Endocrinol* 1993; 39: 417-425.
15. Ong BC et al. “Bilateral carpal tunnel syndrome in a child on growth hormone replacement therapy: a case report” *Bull Hosp Joint Dis* 2001; 60 (2): 94-95.
16. Haidar RK et al. “Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population” *J Pediatr Orthop* 2011; 20 (1): 57-61.
17. Dickerman RD et al. “Bilateral median neuropathy and growth hormone use: a case report” *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81 (12): 1594-1595.
18. Caliandro P et al. “Adverse effects of GH self administration on peripheral nerve. A case report” *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44 (4): 441-443.
19. Carvajal A et al. “Carpal tunnel syndrome associated with oral biphosphonates. A population-based cohort study“ *PLoS One* 2016; 11 (1): e0146772. doi:10.1371/journal.pone.0146772.
20. ANSM “RCP-Acide alendronique Mylan” 29 de junio de 2017: 9 páginas.
21. Komura S et al. “Recurrent atraumatic acute carpal tunnel syndrome due to hematoma caused by distal radioulnar joint arthritis during anticoagulant treatment with apixaban”*Arch Orthop Trauma Surg* 2017; 137 (8): 1161-1164.

22. Hohendorff B et al."Acute carpal tunnel syndrome due to spontaneous bleeding after taking rivaroxaban (Xarelto)" *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2016; 48 (3): 168-170.
23. EMA "European database of suspected adverse drug reaction reports, rivaroxaban" Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
24. Jue J et al. "Compartment syndrome of the hand: a rare sequela of transradial cardiac catheterization" Tex Heart Inst J 2017; 44 (1): 73-76.
25. Copeland J et al."Acute carpal tunnel syndrome in a patient taking coumadin" *JTrauma* 1989; 29 (1): 131-132.
26. Black PRM et al."Acute carpal tunnel syndrome as a complication of oral anticoagulant therapy" *J Hand Surg Br* 1997; 22 B (1): 50-51.
27. Sclar G "Carpal tunnel syndrome in HIV-1 patients: a metabolic consequence of protease inhibitor use?" AIDS 2000; 14 (3): 336-338.
28. Lima AL et al. "Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy" *Braz J Infect Dis* 2007; 11 (4): 426-429.
29. "Raltegravir". En: "British National Formulary" The Pharmaceutical Press. Londres. www.medicinescomplete.com acceso 29 de enero de 2019: 4 páginas.
30. EMA "SPC Isentress" 11 de junio de 2018: 165 páginas.
31. "Teriflunomide". En: "British National Formulary" The Pharmaceutical Press. Londres. www.medicinescomplete.com acceso 29 de enero de 2019: 4 páginas.
32. EMA "European database of suspected adverse drug reaction reports. Teriflunomide" Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
33. Puduvalli VK et al. "Carpal tunnel syndrome associated with interleukin-2 therapy" *Cancer* 1996; 77 (6): 1189-1192.
34. Sikora SS et al."Peripheral nerve entrapment: an unusual adverse event with high-dose interleukin-2 therapy" *Ann Oncol* 1996; 7 (5): 535-536.
35 Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones: syndrome du canal carpien?" *Rev Prescrire* 2018; 38 (412): 110.
36. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced peripheral neuropathies" *Prescrire Int* 2013; 22 (141): 208-212.
37. Cheng JZ et al. "Fluoroquinolone use and risk of carpal tunnel syndrome: a pharmacoepidemiologic study" *Clin Infect Dis* 2017; 65 (4): 684-686.
38. Emara MK and Saadah AM "The carpal tunnel syndrome in hypertensive patients treated with beta-blockers" *Postgrad Med J* 1988; 64: 191-192.
39. Anand KS et al. "Carpal tunnel syndrome with propranolol" *J Ass Phys India* 1993; 41 (5): 313.
40. Howard J "Arthritis and carpal tunnel syndrome associated with disulfiram (antabuse) therapy" *Arthritis Rheum* 1982; 25 (12): 1494-1496.
41. Shubinets V et al. "Carpal tunnel syndrome after Xiaflex injection for Dupuytren disease" *Plast Reconstr Surg* 2017; 139 (4): 1031-1032.
42. Prescrire Rédaction "Fiche E22b. Œdèmes médicamenteux en bref" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
43. European Commission "SPC-Xiapex" 12 de diciembre de 2017: 58 páginas.

Fluoroquinolonas: restringir cada vez más su utilización

Revue Prescrire 2019; 427:343-344
Traducido por Salud y Fármacos

- Tras una reevaluación europea de los fármacos de la familia de las fluoroquinolonas, se ha reforzado la información sobre sus efectos adversos de larga duración y se han restringido sus indicaciones.

Las fluoroquinolonas forman un grupo relativamente homogéneo de antibióticos de amplio espectro, que generalmente son efectivos para tratar infecciones sistémicas [1]. En Francia, el 3 de abril de 2019 había seis fluoroquinolonas de administración oral o parenteral: ciprofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y uno de sus isómeros, y levofloxacino. Antes de la llegada de las fluoroquinolonas, las quinolonas de primera generación, como la flumequina, se empleaban en infecciones del tracto urinario [1].

Un perfil de efectos adversos cada vez peor. Los efectos adversos de las fluoroquinolonas que se conocen desde principios de la década de los 90s incluyen: tendinopatías y rotura de tendones, debido a que su administración se ha asociado con daño a las fibras de colágeno (incluyendo cuando se administran como gotas óticas o después de una sola dosis) [1, 2]. En 2016, la FDA restringió su uso al documentarse trastornos musculoesqueléticos (daño y dolor muscular, articular o tendinoso) que persistieron tras la interrupción del tratamiento con una fluoroquinolona. Después de 2010 se revelaron otros efectos adversos graves: desprendimiento de retina y aneurisma o disección de aorta. Al igual que con las tendinopatías, el mecanismo propuesto es, nuevamente, el daño de las fibras de colágeno [1,3,4].

Las fluoroquinolonas también conllevan un riesgo de diarrea (al igual que todos los antibióticos), efectos adversos neuropsiquiátricos (incluyendo cefalea, mareos, insomnio, convulsiones, confusión, alucinaciones y tentativas de suicidio), fotosensibilización y neuropatía periférica. En comparación con otras fluoroquinolonas, el moxifloxacino tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque también conlleva un riesgo de hepatitis fulminante y reacciones cutáneas ampollosas, así como un mayor riesgo de torsade de pointes [1].

Más información sobre efectos adversos persistentes. En 2018, el Comité de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) analizó la información de la base de datos de farmacovigilancia de la UE (EudraVigilance) relacionada con efectos adversos persistentes (varios meses o años de duración), incapacitantes y potencialmente irreversibles de las quinolonas y fluoroquinolonas, administradas por vía oral, parenteral o inhalatoria, así como las publicaciones internacionales. El PRAC también tuvo en cuenta la evidencia procedente de pacientes y profesionales sanitarios. Se cotejaron 2.141 casos de EudraVigilance, incluyendo 286 casos en los que el único factor de riesgo que se logró identificar fue la exposición a una fluoroquinolona.

Entre estos 286 casos, los efectos adversos observados con mayor frecuencia incluyeron: tendinopatías, dolor, trastornos neurológicos, trastornos musculoesqueléticos, problemas de audición, visión, gusto u olfato y problemas de salud mental [5,6].

Tras completar esta investigación, el PRAC propuso la armonización y el refuerzo de la información de la ficha técnica de los fármacos patentados basados en fluoroquinolonas que están disponibles en la UE y de los correspondientes prospectos informativos para los pacientes. La redacción adoptada especifica que:

- estos efectos adversos persistentes, incapacitantes y potencialmente irreversibles afectan a "varios, a veces múltiples, sistemas, clases de órganos y sentidos": tendinopatías, artralgias, dolor en las extremidades, trastornos de la marcha, neuropatías y parestesias, incluyendo debilidad muscular, depresión, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y problemas de visión, audición, olfato y gusto;

- las tendinopatías pueden acontecer hasta varios meses después de suspender el tratamiento con fluoroquinolonas;

- el riesgo de tendinopatía aumenta en ciertos pacientes, incluyendo en aquellos con insuficiencia renal y los que han recibido un trasplante de órgano [6].

Indicaciones restringidas de uso. Teniendo en cuenta los efectos adversos, el PRAC recomendó que:

- las fluoroquinolonas deberían emplearse únicamente como último recurso para la cistitis aguda no complicada, la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sinusitis bacteriana aguda y la otitis media aguda;

- su uso ya no debería autorizarse para infecciones en las que su beneficio es marginal (por ejemplo, faringitis, bronquitis aguda, septicemia y prevención de infecciones del tracto urinario) [6].

El PRAC consideró que el balance riesgo-beneficio de las fluoroquinolonas es favorable en una variedad de otras indicaciones, por ejemplo, en infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones genitales o ginecológicas y algunas infecciones pulmonares. El PRAC también recomendó suspender el permiso de comercialización de las quinolonas de primera generación, por considerar que su eficacia es demasiado limitada en relación con los efectos adversos identificados [6].

A principios de 2019, la Comisión Europea confirmó todas estas recomendaciones. El 11 de abril de 2019, se anunció la retirada de flumequina en Francia, pero las fichas técnicas y los prospectos informativos del paciente para las fluoroquinolonas no se han modificado [6].

En la práctica. Las restricciones sobre las indicaciones para el uso de fluoroquinolonas adoptadas en Europa son apropiadas, teniendo en cuenta los efectos adversos que se han demostrado en las últimas décadas, y que pesan mucho en su balance riesgo-beneficio. El uso de estos antibióticos debe reservarse para indicaciones en las que su eficacia ofrezca una ventaja clínica importante en comparación con otros antibióticos disponibles, lo que justificaría la exposición de los pacientes a efectos adversos particularmente graves o incapacitantes, a veces mucho después de su administración.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*.

1. Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones" + "Acide pipémidique ou fluméquine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
2. Prescrire Editorial Staff "Achilles tenosynovitis due to fluoroquinolones" *Prescrire Int* 1993; 2 (7): 119-120.
3. Prescrire Rédaction "Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants" *Rev Prescrire* 2016; 36 (393): 513.
4. Prescrire Editorial Staff "Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection" *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 297.
5. EMA-PRAC "Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data – Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use – Assessment report" 16 de octubre de 2018: 80 páginas.
6 European Commission "Commission implementing decision concerning (…) the marketing authorisations for (…)" quinolone and fluoroquinolone medicinal products + "Annexes" 11 de marzo de 2019: 218 páginas.

No use paroxetina (BRISDELLE) para tratar los sofocos (*Do not use paroxetine (BRISDELLE) for treatment of hot flashes)*
Worst Pills, Best Pills, marzo 2020
https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1321&eType=EmailBlastContent&eId=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb ($$$)
Traducido por Salud y Fármacos

La paroxetina (BRISDELLE) es el primer y único medicamento no hormonal aprobado por la FDA para tratar los sofocos asociados con la menopausia [1]. Es una versión a dosis más baja (7,5 miligramos [mg]) de los antidepresivos que contienen este principio activo y se venden bajo las marcas Paxil y Pexeva en dosis de 10 mg a 40 mg. A diferencia de las formas antidepresivas de paroxetina, que designamos como Uso Limitado, hemos designado a Brisdelle como No Usar porque aporta beneficios cuestionables para las mujeres con sofocos y conlleva riesgos bien establecidos, incluyendo la depresión.

Beneficios cuestionables

La paroxetina se probó en dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo y financiados por el fabricante del medicamento, en los que participaron casi 1.200 mujeres posmenopáusicas que experimentaban diariamente más de siete sofocos de moderados a severos [2]. La mitad de las mujeres fueron asignadas al azar para recibir el medicamento y la otra mitad un placebo.

Después de 12 semanas de uso, las mujeres tratadas con placebo experimentaron una reducción de aproximadamente un 50% en el número de sofocos (de una mediana de aproximadamente 10 por día a un poco más de cinco por día). Las que recibieron el medicamento tuvieron una reducción de aproximadamente el 60%, a aproximadamente cuatro a cinco sofocos por día.

Los estudios detectaron una diferencia en la severidad de los sofocos muy pequeña entre los dos grupos. Este pequeño efecto en comparación con el placebo demostró que el medicamento aporta pocos beneficios clínicamente significativos.

Riesgos significativos
Por otra parte, los mismos estudios aleatorizados proporcionaron evidencia clara de múltiples riesgos. Según la FDA, las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia notablemente más alta entre las mujeres que recibieron paroxetina incluyeron mareos, náuseas, fatiga y cambios de humor [3].

Es importante destacar que las mujeres que informaron tener antecedentes de depresión, comportamiento o pensamientos suicidas u otros trastornos psiquiátricos fueron excluidas de los estudios [4]. A pesar de estas precauciones, cinco mujeres tratadas con paroxetina descontinuaron el medicamento porque desarrollaron pensamientos suicidas, intentaron suicidarse o experimentaron cambios en el estado de ánimo (deprimido o elevado), mientras que ninguna mujer tratada con placebo interrumpió el medicamento por estas razones [5]. En general, las mujeres que tomaron paroxetina tuvieron más del doble de probabilidades que las que tomaron un placebo de desarrollar depresión o comportamiento suicida o se autolesionaron. La FDA exigió que el etiquetado del producto para Brisdelle incluyera una advertencia de recuadro negro sobre los riesgos de comportamiento suicida del medicamento (Ver Cuadro)

Advertencia importante sobre la paroxetina (BRISDELLE) *

Advertencia de recuadro negro exigida por la FDA
Se ha demostrado que los antidepresivos, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes cuando se utilizan para tratar el trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Debido a que Brisdelle es un ISRS, los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar el empeoramiento y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. Las familias y los cuidadores también deben ser advertidos de la necesidad de monitorear de cerca a los pacientes y comunicarse con el prescriptor.

Estas advertencies aparecen en la etiqueta/ficha técnica de la FDA

Importantes advertencias de seguridad adicionales

- La paroxetina puede aumentar el riesgo de depresión en mujeres posmenopáusicas.
- Al igual que con otros ISRS, la paroxetina puede causar el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.
- La paroxetina puede reducir la efectividad del tamoxifeno (Soltamox), un medicamento contra el cáncer de seno.
- La paroxetina puede aumentar el riesgo de sangrado cuando el medicamento se usa concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno [Advil, Ibu-TAB, Motrin]), aspirina u otros medicamentos que afectan la coagulación de la sangre.
- El glaucoma de ángulo cerrado (aumento repentino de la presión en el ojo porque los fluidos oculares no pueden drenar adecuadamente) puede ocurrir en pacientes susceptibles que reciben tratamiento con medicamentos como la paroxetina.
- La paroxetina puede causar niveles peligrosamente bajos de sodio en la sangre.
- La paroxetina puede aumentar el riesgo de convulsiones.
- La paroxetina puede desencadenar episodios maníacos en pacientes susceptibles.

Nota: Estas advertencias figuran en la etiqueta/ficha técnica que ha aprobado la FDA, solo se han parafraseado

En marzo de 2013, un comité asesor de la FDA revisó la evidencia sobre la efectividad y seguridad de dosis bajas de paroxetina para tratar los sofocos. Public Citizen testificó ante el comité y se opuso a la aprobación del medicamento para dicho uso, señalando que los ensayos clínicos no mostraron evidencia de que la paroxetina en comparación con placebo aportara ningún beneficio clínicamente significativo [6]. También destacamos los graves riesgos conocidos del medicamento (Ver la Advertencia que aparece en el Cuadro).

El comité asesor concluyó, en una votación de 10-4, que la paroxetina en dosis bajas no proporcionaba una mejora de los sofocos de forma clínicamente significativa [7]. El comité, con un voto idéntico de 10-4, también concluyó que los beneficios del medicamento no superaban sus riesgos y que, por lo tanto, no debería aprobarse. La FDA anuló peligrosamente los consejos del comité y aprobó el medicamento.

Lo que puede hacer
Para los sofocos leves, primero debe usar estrategias relacionadas con el estilo de vida, como las que recomienda el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento que son las siguientes: [8]

- Baje la temperatura ambiente y duerma en una habitación fresca.
- Vístase de forma que se pueda quitar fácilmente alguna prenda al comienzo de un sofoco.
- Beba agua fría o jugo cuando sienta que comienza un sofoco.
- Evite el alcohol, los alimentos picantes y la cafeína, ya que pueden empeorar los sofocos.
- Use ropa suelta y liviana, y ropa que permita que su piel "respire".
- No fume.
- Experimente con prácticas que ejercitan el cuerpo y la mente, como el yoga u otras técnicas de relajación.

Si estas estrategias fracasan, y desarrolla sofocos lo suficientemente severos para impedir que pueda trabajar o realizar otras actividades importantes, hable con su médico sobre el uso de terapia hormonal, aquellos que contienen estrógeno, con o sin progestina, que se han diseñado para reemplazar las hormonas femeninas después de menopausia. Esta es una opción apropiada para mujeres relativamente jóvenes (hasta los 59 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia) que están

sanas [9]. Use solo la dosis más baja necesaria para tratar los síntomas. Si tiene un útero intacto, use un producto combinado de estrógeno-progestina y un producto solo de estrógeno si se sometió a una histerectomía.

Debido a que la terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de seno, coágulos sanguíneos y eventos cardiovasculares adversos como derrame cerebral, debe usarse durante el menor tiempo posible para aliviar los síntomas. Intente tomarlo durante tres meses, luego pídale a su médico que la ayude a disminuir lentamente el medicamento y vigilar si reaparecen los síntomas. Comience a tomar terapia hormonal nuevamente solo si los síntomas regresan, son lo suficientemente graves como para requerir tratamiento y no responden a enfoques más seguros que no incluyan medicamentos. Si su primer intento de dejar de fumar fracasa intente nuevamente lo antes posible.

Referencias

1. Sebela Pharmaceuticals. Label: paroxetine (BRISDELLE). April 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204516s005lbl.pdf. Accessed December 5, 2019.
2. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs, March 4, 2013, NDA 204-516, paroxetine mesylate capsules 7.5 mg. https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210758/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM341590.pdf. Accessed December 5, 2019.
3. Ibid.
4. Ibid.
5. Ibid.
6. Carome MA, Almashat S, Wolfe SM. Testimony before the FDA's Advisory Committee on Reproductive Health Drugs on new drug application (NDA) 204-516, paroxetine mesylate capsules for treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. March 4, 2013. http://www.citizen.org/documents/2100.pdf. Accessed December 5, 2019.
7. Food and Drug Administration. Summary minutes of the meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. March 4, 2013. https://wayback.archive-it.org/7993/20170404150004/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM350729.pdf. Accessed December 5, 2019.
8. National Institute on Aging. Hot Flashes: What Can I Do? June 26, 2017. https://www.nia.nih.gov/health/hot-flashes-what-can-i-do. Accessed December 5, 2019.
9. Stuenkel CA, Manson JE, Pal L. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. Menopause. 2012; 19(8):846-847.

Medicamentos orales de uso frecuente que pueden causar problemas oculares; segunda parte

(Commonly used oral drugs that can cause eye problems; second of a two-part series)
Worst Pills Best Pills Newsletter febrero, 2020
https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1312 ($$$)
Traducido por Salud y Fármacos

En la edición de Worst Pills, Best Pills de diciembre de 2019 (traducido y publicado en Boletín Fármacos: Uso Apropiado 2020;23[1]), presentamos varios medicamentos orales de uso frecuente, particularmente entre los ancianos, que pueden causar efectos adversos relacionados con los ojos [1]. En este artículo, que concluye nuestra discusión sobre este tema, presentamos otras clases de medicamentos que también pueden dañar los ojos. Conozca estos medicamentos para proteger mejor sus ojos.

Medicamentos para el acné

Se sabe que el medicamento para el acné isotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane) y otros medicamentos que tienen una estructura similar a la vitamina A causan efectos adversos que afectan los ojos [2]. El más preocupante de estos efectos es el riesgo de que aumente la presión en el cerebro, causando visión borrosa o incluso pérdida permanente de la visión [3].

Menos preocupante son las opacidades (turbidez) que el medicamento puede causar en la córnea, especialmente cuando se consume en dosis altas [4]. Estas opacidades, que pueden afectar la visión, se resuelven semanas después de suspender el medicamento. La isotretinoína puede disminuir la visión nocturna, puede hacerlo de forma repentina y podría persistir después de suspender el medicamento. La isotretinoína también puede causar sequedad ocular, lo que puede causar problemas si usa lentes de contacto, cambios en la visión del color e inflamación de la conjuntiva (parte blanca) y otras partes del ojo.

Por lo tanto, los médicos deben vigilar cuidadosamente a los usuarios de isotretinoína. Los pacientes que experimentan efectos adversos relacionados con la visión pueden tener que suspender el medicamento y buscar atención médica inmediata en caso de aumento de la presión en el cerebro [5].

Anticolinérgicos

Los medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos, incluyendo los antidepresivos tricíclicos (como desipramina [Norpramin] [6] y nortriptilina [Pamelor] [7]) y los medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (como oxibutinina [Ditropan XL, Gelnique, Oxytrol, Oxytrol para mujeres] [8] y tolterodina [Detrol] [9]) - dilatan las pupilas, lo que en pacientes susceptibles puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado o glaucoma de ángulo estrecho (aumento repentino de la presión en el ojo porque los fluidos oculares no pueden drenar adecuadamente) [10]. Por lo tanto, antes de iniciar tratamiento con estos medicamentos, los pacientes podrían tener que someterse a exámenes oculares para determinar si están en riesgo de este efecto adverso. Los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado no deben usar estos medicamentos. Los pacientes que usan estos medicamentos deben estar atentos a signos de aumento de la presión ocular, como dolor de cabeza intenso, dolor ocular, visión borrosa y enrojecimiento ocular.

Antiplaquetarios y anticoagulantes

Los medicamentos que evitan la agregación de plaquetas, incluyendo el clopidogrel (Plavix), así como los anticoagulantes, como la warfarina (Coumadin, Jantoven), pueden aumentar el riesgo de sangrado en la retina y otras partes del ojo [11]. El sangrado ocular es una preocupación importante, particularmente

en pacientes con retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad (deterioro de la parte central de la retina), ya que puede provocar la pérdida de la visión [12]. Por lo tanto, es importante vigilar a estos pacientes de alto riesgo que toman estos medicamentos para detectar este efecto adverso. Además, antes de someterse a una cirugía ocular, estos pacientes deben consultar con sus médicos para verificar si deben suspender estos medicamentos antes de la cirugía.

Digoxina (Lanoxin)
La digoxina, de uso frecuente entre pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada y en aquellos con fibrilación auricular (un tipo común de ritmo cardíaco irregular), cuando alcanza niveles sanguíneos ligeramente por encima del rango deseado a menudo puede causar toxicidad [13]. Los cambios visuales, son signos frecuentes de toxicidad por digoxina e incluyen visión borrosa, alteraciones del color verde-amarillo y efecto de halo (ver círculos de colores alrededor de las luces). Estos cambios visuales también pueden ocurrir con cambios neurológicos (incluyendo dolor de cabeza, mareos, confusión, ansiedad y alucinaciones). Los usuarios de digoxina que experimentan estos cambios deben comunicarse con sus médicos para verificar si es necesario disminuir las dosis.

Medicamentos hipolipemiantes
La niacina (Niacor, Niaspan), el medicamento para reducir el colesterol puede causar visión borrosa, ojo seco e hinchazón de la mácula [14] (porción central de la retina). También puede causar ambliopía tóxica (un trastorno del nervio óptico), que puede reducir la agudeza visual [15].

Otro medicamento para reducir el colesterol, la lovastatina (Altoprev) puede acelerar la progresión de las cataratas (áreas nubladas en el cristalino) y causar trastornos del movimiento ocular [16]. La evidencia que ha surgido después de su comercialización sugiere que todos los medicamentos con estatinas pueden hacer que los párpados superiores estén anormalmente bajos, causar visión doble y oftalmoplejía (parálisis o debilidad de los músculos oculares) [17]. Según la evidencia existente, estos tres efectos adversos se resuelven por completo después de suspender las estatinas.

Tamoxifeno (Soltamox)
El tamoxifeno, un medicamento para el cáncer de seno se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cataratas y de que estas requieran cirugía [18]. También puede causar edema macular y deposición de material cristalino en la retina, lo que puede provocar cambios visuales [19]. Estos cambios ocurren con mayor frecuencia en pacientes que comienzan con las dosis más altas de tamoxifeno [20]. Los pacientes que experimentan cambios visuales pueden tener que suspender este medicamento. Algunos expertos recomiendan que los pacientes que toman este medicamento se sometan a exámenes oculares y pruebas de visión del color antes y durante la terapia [21].

Lo que usted puede hacer
Lea siempre las etiquetas de sus medicamentos para ver si causan efectos adversos relacionados con los ojos. Si alguno de sus medicamentos causa efectos adversos relacionados con los ojos, hágase los exámenes oculares específicos recomendados por su médico, incluso si su visión parece ser buena.

Es importante destacar que debe estar alerta por si presenta síntomas específicos de problemas oculares y notificar a su médico si ocurren. Busque atención médica inmediata si experimenta una disminución repentina o pérdida de su visión.

Informe todos los eventos adversos graves relacionados con sus medicamentos al programa de informes de eventos adversos de su jurisdicción.

Referencias

1. Commonly used oral drugs that can cause eye problems; first of a two-part series. *Worst Pills, Best Pills News*. December 2019. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1300. Accessed December 11, 2019.
2. Labriola LT, Jeng D, Fawzi AA. Retinal toxicity of systemic medications. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(1):149-166.
3. Sun Pharmaceutical Industries. Label: isotretinoin (ABSORICA). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021951s014lbl.pdf. Accessed November 22, 2019.
4. *Ibid.*
5. *Ibid.*
6. Validus Pharmaceuticals. Label: desipramine (NORPRAMIN). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/014399s071lbl.pdf. Accessed December 3, 2019.
7. Mallinckrodt Pharmaceuticals. Label: nortriptyline (PAMELOR). April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/018013s064lbl.pdf. Accessed December 3, 2019.
8. Janssen Pharmaceuticals. Label: oxybutynin (DITROPAN XL). September 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020897s037lbl.pdf. Accessed December 3, 2019.
9. Pfizer. Label: tolterodine (DETROL LA). July 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021228s023lbl.pdf. Accessed December 3, 2019.
10. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2):127-141.
11. Drug-induced retinal disorders. *Prescrire Int*. 2019;28(204):124-127.
12. Wren VQ. Ocular and visual side effects of systemic drugs. *J Behav Optom*. 2000;11(6):149-157.
13. Concordia Pharmaceuticals. Label: Digoxin (LANOXIN). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020405s015lbl.pdf. Accessed November 22, 2019.
14. Wren VQ. Ocular and visual side effects of systemic drugs. *J Behav Optom*. 2000;11(6):149-157.
15. Avondale Pharmaceuticals. Label: niacin (NIACOR). November 2018. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=3b3e7629-1a19-46c9-8795-8e280b318af3&type=display. Accessed November 22, 2019.
16. Covis Pharma. Label: Lovastatin (ALTOPREV). February 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021316s035lbl.pdf. Accessed November 22, 2019.
17. Fraunfelder FW, Richards AB. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2282-2285.
18. Ranbaxy, Inc. Label: tamoxifen (SOLTAMOX). April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021807s006lbl.pdf. Accessed November 22, 2019.
19. Drug-induced retinal disorders. *Prescrire Int*. 2019;28(204):124-127.
20. Labriola LT, Jeng D, Fawzi AA. Retinal toxicity of systemic medications. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52(1):149-166.
21. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2):127-141.

Revisión actualizada de finasterida, fármaco para la próstata y la pérdida de cabello (Propecia, Proscar)

(Updated review of the hair loss and prostate drug finasteride [Propecia, Proscar])

Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2020
https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1306 ($$$)
Traducido por Salud y Fármacos

En la década de 1990, la FDA aprobó dos dosis de finasterida para uso exclusivo de los hombres. Se trata de un medicamento de venta con receta que se administra por vía oral y pertenece a la clase de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, que son los medicamentos que inhiben la formación de una forma potente de testosterona. La dosis alta (5 miligramos [mg]), que se vende bajo la marca Proscar, está aprobada para controlar la hiperplasia o agrandamiento prostático benigno sintomático (HPB), administrada sola, o en combinación con el alfabloqueante doxazosina (Cardura) para reducir el riesgo de progresión sintomática de esta afección [1].

La presentación de finasterida en dosis baja (1 mg), que se vende bajo la marca Propecia, está aprobada para la pérdida de cabello propia del género masculino [2]. Ninguna de las dosis del medicamento cuenta con permiso de comercialización para su uso en mujeres o niños. Ambas formas de dosificación se administran una vez al día.

Durante muchos años, Public Citizen's Health Research Group ha clasificado ambos productos de finasterida como No usar [3] porque sus beneficios no superan sus efectos adversos. Sin embargo, este medicamento sigue estando entre los 100 más recetados en EE UU [4].

Pequeños beneficios

Los principales ensayos clínicos que respaldaron la aprobación inicial de finasterida mostraron que el fármaco mejoró algunos síntomas de la HPB (principalmente aumentando el chorro de la orina) en comparación con un placebo. Una revisión de 1993 realizada por el boletín independiente de seguridad de medicamentos *Prescrire International*, con base en Francia, caracterizó estos beneficios como "lentos" y de "eficacia clínica leve" [5]. La revisión también señaló, en ese momento, la falta de ensayos clínicos a largo plazo que compararan la finasterida con alfabloqueantes (como la doxazosina), que son los medicamentos de primera línea para la HPB.

Una revisión de 2010 realizada por Cochrane (una organización sin fines de lucro que se especializa en analizar evidencia de múltiples estudios) concluyó que la doxazosina mejora los síntomas de la HPB mejor que la finasterida a corto y largo plazo [6]. En particular, la doxazosina (y otros bloqueadores alfa) mejoran los síntomas de la HPB inmediatamente pues relajan los músculos lisos de la vejiga y la próstata, mientras que la finasterida generalmente demora en mejorar los síntomas de la HPB entre 6 y 12 meses [7].

Un ensayo de 2003 con un seguimiento promedio de 4,5 años encontró que tomar doxazosina o finasterida, así como tomarlos juntos (en combinación) mejora los síntomas de la HPB, pero solo su combinación disminuyó la progresión clínica del trastorno [8]. La revisión Cochrane de 2010 también mostró que la combinación de doxazosina y finasterida mejora los síntomas urinarios mejor que la doxazosina sola en los hombres con próstatas medianas o grandes, pero no lo logra en aquellos con próstatas pequeñas [9]. Sin embargo, la revisión encontró que esta combinación se asocia con más efectos adversos que tomar doxazosina sola.

Del mismo modo, los ensayos clínicos que respaldaron la aprobación de la finasterida para la pérdida de cabello con patrón masculino mostraron que, tras un año de tratamiento, aumentó el crecimiento del cabello en la mitad de los sujetos masculinos con grados de calvicie de patrón masculino de leve a moderado [10]. Sin embargo, el pelo que creció gracias al uso de finasterida se desprendió después de suspender el medicamento.

Múltiples riesgos graves

La finasterida se asocia con efectos adversos graves que no se conocieron hasta varios años después de su aprobación, lo que a lo largo de los años ha requerido la adición de múltiples advertencias al etiquetado del medicamento.

Un gran ensayo clínico financiado con fondos federales, llamado ensayo de prevención del cáncer de próstata, encontró que la finasterida aumenta el riesgo de cáncer de próstata de alto grado (aunque el medicamento redujo el riesgo de cáncer de próstata general) en comparación con el placebo [11]. Por lo tanto, una editorial que acompañaba un artículo en el New England Journal of Medicine (NEJM) de 2003 que resumía los resultados de ese ensayo argumentaba que la finasterida no debería usarse para la prevención del cáncer de próstata [12]. Los resultados de este ensayo también llevaron a la FDA a exigir que se agregara una advertencia al etiquetado/ficha técnica de todos los productos con finasterida para alertar sobre este mayor riesgo de cáncer de próstata de alto grado entre los usuarios del medicamento [13].

Un artículo que se publicó en el NEJM sobre los 18 años de seguimiento del ensayo de prevención del cáncer de próstata también documentó un mayor riesgo de cáncer de próstata de alto grado, sin diferencias en la supervivencia entre los usuarios de finasterida y los que recibieron un placebo [14]. Sin embargo, en 2019, un análisis de una gran base de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos mostró que la finasterida se asoció con un diagnóstico tardío de cáncer de próstata y empeoró los resultados del cáncer de próstata entre los hombres que tomaron el medicamento al menos un año antes de ser diagnosticados con cáncer de próstata [15].

La evidencia del ensayo de prevención del cáncer de próstata y otros estudios poscomercialización también relacionan a la finasterida con efectos adversos de tipo sexual, incluyendo la disminución de la libido, la disfunción eréctil, la infertilidad y la reducción del volumen de eyaculación [16]. Los estudios poscomercialización muestran que estos efectos adversos sexuales persisten en algunos pacientes después de suspender la administración de finasterida [17, 18].

Un análisis que vinculó los datos del ensayo de prevención del cáncer de próstata con las facturas de Medicare mostró que las facturas por productos relacionados con la depresión eran un

10% superiores entre los usuarios de finasterida que entre los que recibieron un placebo [19].

La evidencia reciente de estudios poscomercialización y basados en población ha relacionado a la finasterida con pensamientos suicidas (ideación) [20, 21, 22], lo que a principios de 2018 llevó a los reguladores franceses de medicamentos a exigir que este efecto adverso se agregara al etiquetado/ficha técnica de la finasterida [23]. En contraste, la FDA no ha tomado, en el momento de esta publicación, una acción similar para advertir a los consumidores estadounidenses sobre este riesgo.

La finasterida también se ha relacionado con otros efectos adversos de tipo neuropsiquiátricos que aún no se han incluido en su etiquetado/ ficha técnica, como ansiedad, disminución de la concentración, problemas de memoria y procesos de pensamiento más lentos [24]. Estos efectos adversos pueden deberse a que el medicamento tiene efectos negativos en los niveles cerebrales de múltiples hormonas, incluyendo los derivados de la progesterona y el cortisol, que influyen en el estado de ánimo y la memoria.

Además, la finasterida puede causar otros efectos adversos de tipo físico, como discapacidad auditiva, aumento de los senos masculinos (ginecomastia), problemas metabólicos, debilidad muscular y erupción cutánea [25].

La persistencia de una combinación de los efectos adversos mentales, neurológicos, físicos y sexuales entre los pacientes que han tomado finasterida se conoce como síndrome post-finasterida [26]. Aunque esta condición aún no se reconoce oficialmente como problema médico, es un área que se está investigando.

Otros efectos adversos de la finasterida incluyen el angioedema (una reacción alérgica potencialmente mortal que puede causar hinchazón en la piel, labios, boca y garganta) [27], cáncer de mama masculino y fatiga crónica [28, 29]. Es importante destacar que la finasterida causa anormalidades en los genitales externos de los fetos masculinos cuando la madre ha estado expuesta al medicamento durante el embarazo [30].

Aunque la finasterida se aprobó hace más de dos décadas, su perfil de seguridad a largo plazo sigue siendo incompleto y se necesita más investigación para comprender sus efectos [31]. En la actualidad, los beneficios del medicamento para la HPB sintomática y la pérdida de cabello con patrón masculino aún no superan sus múltiples riesgos. Por lo tanto, seguimos recomendando en contra de su uso.

Lo que puede hacer

No tome finasterida por ningún motivo. Si usted es un hombre con síntomas mínimos de HPB, no requiere ningún tratamiento, sin importar el tamaño de su glándula prostática. Si tiene síntomas molestos de HPB su opción más segura es un alfabloqueante, como la doxazosina, alfuzosina (Uroxatral) o terazosina (solo genérico), incluso cuando su próstata está muy agrandada. Si actualmente está tomando finasterida para HPB, consulte con su médico acerca de cambiar a un alfabloqueante. Si tiene HPB sintomática grave, los procedimientos quirúrgicos también son una opción.

No tome finasterida para la caída del cabello. Una opción más segura para tratar la pérdida de cabello de patrón masculino y femenino es el medicamento tópico de venta libre minoxidil (Rogaine, Theroxidil).

Informe todos los eventos adversos graves relacionados con la finasterida o cualquier otro medicamento al programa de informes de eventos adversos de su jurisdicción.

Referencias

1. Merck Sharp & Dohme Corp. Label: finasteride (PROSCAR). September 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020180s044lbl.pdf. Accessed November 4, 2019.
2. Merck Sharp & Dohme Corp. Label: finasteride (PROPECIA). January 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020788s024lbl.pdf. Accessed November 4, 2019.
3. Do Not Use finasteride (PROSCAR, PROPECIA) for preventing prostate cancer. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2003. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=231. Accessed October 28, 2019.
4. Symphony Health. Top 200 drugs – 2016. https://symphonyhealth.com/wp-content/uploads/2017/04/Top-200-Drug-List-2016.pdf. Accessed October 28, 2019.
5. Finasteride tablets. *Prescrire Int.* 1993;2(7):99-101.
6. Tacklind J, Ha F, Macdonald R, et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6(10):CD006015.
7. Cunningham GR, Kadmon D. Medical treatment of benign prostatic cancer. *UpToDate*. September 2019. https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia. Accessed October 28, 2019.
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;49(25):2387-2398.
9. Tacklind J, Ha F, Macdonald R, et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6(10):CD006015.
10. Merck Sharp & Dohme Corp. Label: finasteride (PROPECIA). January 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020788s024lbl.pdf. Accessed November 4, 2019.
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-224.
12. Scardino PT. The prevention of prostate cancer – The dilemma continues. *N Engl J Med.* 2003;349(3):297-299.
13. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer. June 9, 2011. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-5-alpha-reductase-inhibitors-5-aris-may-increase-risk-more-serious. Accessed October 28, 2019.
14. Thompson IMJ, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013;369(7):603-610.
15. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK, et al. Association of treatment with 5α-reductase inhibitors with time to diagnosis and mortality in prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2019;179(6):812-819.
16. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-224.
17. Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med.* 2011;8(6):1747-1753.
18. Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch™ (2012—Quarter 2) signals for finasteride, methylphenidate patches, and

anticoagulants. January 10, 2013. https://www.ismp.org/resources/quarterwatchtm-2012-quarter-2-signals-finasteride-methylphenidate-patches-and. Accessed October 28, 2019.
19. Unger J, Till C, Thompson IMJ, et al. Long-term consequences of finasteride vs placebo in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(12):djw168.
20. Gupta MA, Vujcic B, Gupta AK. Suicidal behaviors (suicidal ideation, suicide attempt and completed suicide) in patients treated with finasteride for hair loss: Results from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3 Supplement 1):AB274.
21. Welk B, McArthur E, Ordon M, et al. Association of suicidality and depression with 5α-reductase inhibitors. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):683-691.
22. Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1220-1223.
23. Finasteride in alopecia: a disproportionate risk of depression or suicidal thoughts. *Prescrire Int.* 2018;27(196):214.
24. Fertig R, Shapiro J, Bergfeld W, Tosti A. Investigation of the plausibility of 5-alpha-reductase inhibitor syndrome. *Ski Appendage Disord.* 2017;2(3-4):120-129.
25. Gray SL, Semla TP. Post-finasteride syndrome. *BMJ.* 2019;366(August 9):l5047.
26. Post-Finasteride Syndrome Foundation. About post-finasteride syndrome. https://www.pfsfoundation.org/about-pfs-post-finasteride-syndrome/. Accessed October 28, 2019.
27. Food and Drug Administration. Letter to Merck Sharpe & Dohme Corp. re. supplemental approval NDA 020180/S-044 requiring labeling changes for finasteride (PROSCAR). March 11, 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/020180Orig1s044ltr.pdf. Accessed October 28, 2019.
28. Food and Drug Administration. Letter to Merck Sharp & Dohme Corp. re. supplemental approval NDA 020180/S-037 requiring labeling changes for finasteride (PROSCAR). October 4, 2010. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/020180s037ltr.pdf. Accessed October 28, 2019.
29. Almohanna HM, Perper M, Tosti A. Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(11):1115-1128.
30. Merck Sharp & Dohme Corp. Label: finasteride (PROSCAR). September 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020180s044lbl.pdf. Accessed November 4, 2019.
31. Gray SL, Semla TP. Post-finasteride syndrome. *BMJ.* 2019;366(August 9):l5047.

Revisión de los medicamentos para la tos: dextrometorfano y benzonatato

(Review of the cough medications dextromethorphan and benzonatate)
Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2020
https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1310 ($$$)
Traducido por Salud y Fármacos

La tos es la respuesta, un reflejo natural del cuerpo, a la presencia de irritantes en las vías respiratorias. Este mecanismo automático ayuda a limpiar los pulmones para mantener una respiración eficiente. Las paredes de las vías respiratorias de los pulmones suelen estar recubiertas de moco para captar el material extraño, como el humo inhalado y las partículas de virus [1]. Los bronquios tienen unos cilios, parecidos a los pelos, que normalmente empujan este material hacia arriba y lo sacan de las vías respiratorias. La tos agrega un mecanismo adicional para eliminar el material no deseado y el exceso de moco de los pulmones.

La tos es beneficiosa si saca material, como el esputo (flema), de las vías respiratorias y los pulmones. Esto se conoce como tos húmeda o productiva y a menudo ocurre con resfriados, bronquitis y neumonía [2]. Una tos seca, cortante y no productiva, por otro lado, puede ser irritante e interferir con el sueño.

La tos, a pesar de su importancia para mantener las vías respiratorias despejadas y la salud pulmonar, es uno de los síntomas más frecuentes en las consultas de atención médica y en EE UU ocasiona millones de visitas anuales al médico.

Manejo de la tos
La tos se puede controlar de diferentes maneras, según sea la causa. Por lo general, es un síntoma de un problema médico subyacente, como una infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [3]. También ocurre después de la exposición a irritantes inhalados como el humo del cigarrillo o la contaminación del aire. Por lo tanto, siempre que sea posible, es importante identificar y tratar la causa subyacente que está provocando la tos.

Los supresores de la tos se han comercializado durante décadas para tratar la tos aguda que acompaña el resfriado común y otras infecciones de las vías respiratorias superiores. Durante muchos años, hemos recomendado no usar supresores de la tos porque no se ha demostrado que sean más efectivos que el placebo en aliviar los síntomas. Además, la tos más aguda se autolimita y no requiere tratamiento.

Dextrometorfano
El dextrometorfano es el supresor de la tos que más se utiliza. Está disponible como medicamento de venta libre (OTC) bajo la marca Delsym y hay múltiples genéricos para niños y adultos. También se encuentra en múltiples medicamentos combinados para tratar el resfriado, tanto de venta con receta como de venta libre, bajo las marcas Bromfed DM y Mucinex DM, respectivamente, y múltiples genéricos.

Desde 2004, Public Citizen's Health Research Group ha designado al dextrometorfano como No usar [4]. Esta designación fue impulsada por un estudio publicado en la revista Pediatrics en 2004, que mostró que el dextrometorfano no era más efectivo que el placebo para el alivio sintomático nocturno en niños con tos aguda, ni mejoró la calidad del sueño en sus padres [5].

Este hallazgo fue confirmado por un segundo estudio publicado en Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine en 2007 [6], que comparó miel, dextrometorfano y ningún tratamiento. Los investigadores descubrieron que en los niños la miel era superior,

tanto al dextrometorfano como a la ausencia de tratamiento, para el alivio nocturno de la tos y de las dificultades para dormir por la infección del tracto respiratorio superior. Además, se determinó que, en comparación con no recibir tratamiento, el tratamiento con dextrometorfano no mejoró los síntomas de la tos nocturna ni el sueño.

Además, el Comité de Medicamentos de la Academia Estadounidense de Pediatría no ha respaldado el uso de dextrometorfano para tratar la tos, principalmente porque no se ha comprobado que aporte beneficios y hay cierto potencial de toxicidad y sobredosis [7].

En 2005, la FDA emitió una advertencia pública sobre el abuso de dextrometorfano después de que se reportaran cinco muertes de adolescentes que estaban abusando del medicamento. El abuso de este medicamento puede provocar la muerte o efectos adversos graves como psicosis, manía, alucinaciones, convulsiones, pérdida de conciencia, daño cerebral y ritmos cardíacos anormales [8].

Además del potencial de abuso de este medicamento, el dextrometorfano también puede tener efectos adversos significativos cuando se toma de la forma indicada, particularmente cuando se combina con algunos otros medicamentos que aumentan fuertemente el efecto de la serotonina. Esto puede producir reacciones peligrosas, como el síndrome de serotonina, un problema raro pero grave que generalmente ocurre cuando dos o más medicamentos se combinan o interactúan para crear demasiada serotonina en el cuerpo. En casos graves, puede cursar con convulsiones, coma y muerte [9].

Benzonatato

El benzonatato (Tessalon) es un medicamento de venta con receta que en EE UU se comercializó por primera vez en 1958 y está aprobado por la FDA para el alivio sintomático de la tos en pacientes mayores de 10 años [10]. No se ha establecido la seguridad y efectividad del benzonatato en niños menores de 10 años. El medicamento está relacionado químicamente con anestésicos como la procaína y la tetracaína.

A falta de investigaciones publicadas convincentes sobre el valor del benzonatato en el tratamiento de la tos por infección del tracto respiratorio superior, no lo recomendamos para este uso. El mejor uso terapéutico de este medicamento podría ser para el tratamiento de la tos por cáncer de pulmón. Por lo tanto, hemos designado el benzonatato como de Uso Limitado.

Se han informado reacciones graves de hipersensibilidad que incluyen colapso cardiovascular cuando en lugar de tragar se chupa o mastica la cápsula de benzonatato. Además, debido al efecto anestésico local del medicamento, si la cápsula es succionada o masticada puede provocar asfixia.

En diciembre de 2010, la FDA emitió una advertencia al público sobre el uso de benzonatato en niños menores de 10 años. La advertencia indicó que la ingestión accidental de benzonatato por parte de niños en este grupo de edad podría provocar la muerte por sobredosis. Los signos y síntomas de sobredosis de benzonatato incluyen inquietud, temblores, convulsiones, coma y paro cardíaco. Además, el aviso indicó que estos síntomas pueden ocurrir rápidamente después de la ingestión (a los 15-20 minutos) y que se han reportado muertes en niños a las pocas horas de la ingestión accidental.

Lo que puede hacer

Recomendamos contra el uso de cualquier supresor de la tos, incluyendo el dextrometorfano y el benzonatato, para tratar la tos aguda, especialmente cuando la tos es productiva, tanto si se trata de niños como de adultos. La tos juega un papel importante en mantener los pulmones sanos, y suprimir la tos puede prolongar la duración de una enfermedad [12].

En cambio, debe probar otras formas de controlar la tos aguda, como beber muchos líquidos, usar un humidificador de vapor frío (no tibio) o tomar una cucharadita de miel. También debe evitar los irritantes, como el humo del cigarrillo, que pueden exacerbar la tos. Llame a su médico si su tos dura ocho semanas o más, o si tose sangre.

Referencias

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest.* 1998;114(2):133S-181S.
2. Martin MJ, Harrison TW. Causes of chronic productive cough: an approach to management. *Respir Med.* 2015;109(9):1105-1113.
3. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest.* 1998;114(2):133S-181S.
4. Worst Pills, Best Pills. Drug profile: dextromethorphan. https://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=206. Accessed October 29, 2019.
5. Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics.* 2004;114(1):e85-90.
6. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140-1146.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics.* 1997;99(6):918-920. https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/99/6/918.full.pdf. Accessed October 10, 2019.
8. Rosenbaum C, Boyer EW. Dextromethorphan abuse and poisoning: clinical features and diagnosis. *Up to Date.* Mary 20, 2019.
9. *Ibid.*
10. Pfizer Laboratories. Label: benzonatate (TESSALON) label. January 2019. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8edd07a0-5f5b-9000-bafb-dbf8ff7609d4&type=display. Accessed October 29, 2019.
11. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Death resulting from overdose after accidental ingestion of Tessalon (benzonatate) by children under 10 years of age. December 14, 2010. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-death-resulting-overdose-after-accidental-ingestion-tessalon. Accessed October 29, 2019.
12. Sharma S, Hashmi MF, Alhajjaj MS. Cough. [Updated 2019 Sep 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493221/.

Anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: Warfarina o apixabán, según la indicación clínica

Extraído de Rev Prescrire 2019; 39 (425):194-205
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

● Para pacientes con fibrilación auricular y riesgo moderado o alto de ictus isquémico, el tratamiento con anticoagulantes suele tener un balance riesgo-beneficio positivo. El anticoagulante oral estándar, warfarina, se está usando desde la década de 1950.

● A principios de la década de 2010 se autorizaron varios anticoagulantes orales "directos" para pacientes con fibrilación auricular no valvular: dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina; y los inhibidores directos del factor Xa apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

● Estos anticoagulantes ¿son mejores que la warfarina para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular que no presentan enfermedad valvular grave? Para responder a esta pregunta, revisamos la evidencia disponible utilizando la metodología estándar de *Prescrire*.

● La evaluación inicial de cada uno de estos anticoagulantes orales "directos" se basó en los resultados de un ensayo aleatorizado comparativo con warfarina en pacientes con fibrilación auricular que no presentaban enfermedad valvular grave. La fuerza de la evidencia proporcionada por estos ensayos se ve reducida por las debilidades metodológicas.

● No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas en estos ensayos. Ninguno de los anticoagulantes orales directos pareció notablemente menos efectivo que la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica.

● Apixabán pareció más efectivo que warfarina: por cada 1.000 pacientes tratados durante 1 año con apixabán se produjeron aproximadamente 3 casos menos de ictus o embolia sistémica, y hubo 10 eventos hemorrágicos graves menos.

● Dabigatrán a dosis de 300 mg al día pareció más efectivo que la warfarina, pero no disminuyó el riesgo de hemorragia grave.

● Los casos de hemorragia mortal fueron menos frecuentes con rivaroxabán y edoxabán que con warfarina, pero sin evidencia de mayor eficacia en la prevención del ictus o la embolia sistémica.

● En pacientes mayores de 75 años, el riesgo de hemorragia pareció menor con estos anticoagulantes orales directos que con la warfarina, excepto con el dabigatrán. En estos pacientes, el apixabán pareció prevenir el ictus y la embolia sistémica al menos con la misma eficacia que la warfarina.

● En pacientes con insuficiencia renal moderada, apixabán, a veces a dosis reducidas, y edoxabán (30 mg al día) parecían asociarse con un riesgo menor de hemorragia grave que la warfarina.

● Los resultados de los estudios de cohortes, con un total de más de un millón de pacientes, fueron congruentes con los de los ensayos aleatorizados en términos de prevención del ictus y el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios de cohortes tratadas con edoxabán. En estudios de cohortes que compararon un anticoagulante directo con otro, la hemorragia grave fue menos frecuente con apixabán que con dabigatrán o rivaroxabán.

● La ausencia de pruebas de rutina disponibles para evaluar el grado de anticoagulación logrado con anticoagulantes orales directos constituye un inconveniente para algunas indicaciones.

● El efecto adverso principal de los anticoagulantes es la hemorragia. Dabigatrán puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio.

● Muchas interacciones farmacológicas aumentan o reducen el efecto de los anticoagulantes, incluyendo los anticoagulantes orales directos.

● La corta duración de la acción de los anticoagulantes orales directos es una ventaja en caso de hemorragia o cirugía de emergencia, pero constituye una desventaja para los pacientes que no toman su tratamiento con regularidad.

● A principios de 2019, no existe un antídoto específico para apixabán, edoxabán o rivaroxabán. Sin embargo, en los ensayos, las muertes causadas por hemorragias no fueron más frecuentes con los anticoagulantes orales directos que con la warfarina.

● Las principales guías clínicas establecen que los anticoagulantes orales directos son opciones para considerar, pero todas están de acuerdo en que la warfarina es una opción mejor para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, estenosis mitral moderada o grave, o insuficiencia renal grave.

● En la práctica, en 2019, la warfarina sigue siendo el anticoagulante oral de primera elección para pacientes con mayor riesgo, cuya dosis puede ajustarse en función del INR. El apixabán es una alternativa aceptable a la warfarina en ausencia de enfermedad valvular grave, insuficiencia renal grave y trastorno o tratamiento concomitante que aumente el riesgo de hemorragia. Dabigatrán y rivaroxabán parecen tener un balance riesgo-beneficio menos favorable.

Principales ensayos aleatorizados de anticoagulantes orales directos en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular, sin prótesis valvular, sin estenosis mitral moderada o grave (14 de diciembre de 2018)

Ensayos (año de publicación)	Anticoagulante vs. warfarina (objetivo INR 2-3)	Características del paciente	Seguimiento medio	Frecuencia anual (%) en grupo anticoagulante vs. grupo warfarina					
				Criterio de valoración principal	Criterio secundario de valoración				
				Ictus o embolia arterial periférica	Hemorragia intracraneal	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia grave	Mortalidad relacionada con la hemorragia	Mortalidad general
Aristotle (2011) [1,2]	apixabán 10 mg / día en 2 dosis	18.201 pacientes con riesgo bajo (1/3) o moderado a grave (2/3) de ictus; edad media: 70 años; 19% de antecedentes de ictus, AIT o embolia arterial periférica	22 meses	1,3 vs. 1,6 (p = 0,01)	0,3 vs. 0,8 (p <0,001)	0,8 vs. 0,9 (NES)	2,1 vs. 3,1 (p <0,001)	0,2 vs. 0,3 (sin análisis estadístico)	3,5 vs. 3,9 (NES)
Re-Ly (2009) [3,4,5]	dabigatrán 220 mg / día en 2 dosis	18.113 pacientes con riesgo bajo (1/3) o moderado a grave (2/3) de ictus; edad media: 71 años; 20% de antecedentes de ictus, AIT	24 meses	1,5 vs. 1,7 (NES)	0,2 vs. 0,8 (p <0,001)	1,2 vs. 1,1 (NES)	2,9 vs. 3,6 (p = 0,003)	No notificado	3,8 vs. 4,1 (NES)
	dabigatrán 300 mg / día en 2 dosis			1,1 vs. 1,7 (p <0,001)	0,3 vs. 0,8 (p <0,001)	1,6 vs. 1,1 (p = 0,001)	3,3 vs. 3,6 (NES)	No notificado	3,6 vs. 4,1 (NES)
Engage AF-TIMI 48 (2013) [6,7]	edoxabán 30 mg / día en 1 dosis	21.105 pacientes con riesgo moderado a grave de ictus; edad media: 72 años; 28% de antecedentes de ictus, AIT	34 meses	2,0 vs. 1,8 (NES)	0,3 vs. 0,9 (p <0,001)	0,8 vs. 1,2 (p <0,001)	1,6 vs. 3,4 (p <0,001)	0,13 vs. 0,38 (p <0,001)	3,8 vs. 4,4 (p = 0,006)
	edoxabán 60 mg / día en 1 dosis			1,6 vs. 1,8 (NES)	0,4 vs. 0,9 (p <0,001)	1,5 vs. 1,2 (NES)	2,8 vs. 3,4 (p <0,001)	0,21 vs. 0,38 (p = 0,006)	4,0 vs. 4,4 (NES)
Rocket AF (2011) [8,9]	rivaroxabán 20 mg / día en 1 dosis	14.264 pacientes con riesgo moderado a grave de ictus; edad media: 73 años; 55% de antecedentes de ictus, AIT o embolia arterial periférica	23 meses	2,1 vs. 2,4 (NES)	0,5 vs. 0,7 (NES)	3,2 vs. 2,2 (p <0,001)	3,6 vs. 3,4 (NES)	0,2 vs. 0,5 (p = 0,003)	4,5 vs. 4,9 (NES)

AIT = accidente isquémico transitorio; NES = no estadísticamente significativo cuando $p \geq 0,05$ para el criterio de valoración principal o $p \geq 0,01$ para el criterio de valoración secundario; vs. = versus

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff. "Dabigatran and atrial fibrillation Prescrire Int 2012; 21 (124): 33-36.
2. Giugliano RP et al. "Edoxabán versus warfarin in patients with atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093-2104.
3. Prescrire Rédaction. "Edoxabán" *Rev Prescrire* 2013; 33 (353): 195-202.
4. Prescrire Editorial Staff. "Apixabán and atrial fibrillation" *Prescrire Int* 2014; 23 (146): 33-36.
5. Patel MR et al. "Rivaroxabán versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883-891.
6. Prescrire Editorial Staff. "Rivaroxabán and atrial fibrillation" *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 257-260.
7. Prescrire Editorial Staff. "Edoxabán" *Prescrire Int* 2017; 26 (178): 13-14.
8. Prescrire Rédaction. "Fluindione: atteintes cutanées et rénales graves d'origine immunoallergique" *Rev Prescrire* 2015; 35 (379): 354.
9. Connolly SJ et al. "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-1151.

Tiotropio (Spiriva Respimat°) y asma grave a partir de los seis años

Revue Prescrire 2019;39(426):248
Traducido por Salud y Fármacos

Calificación: NADA NUEVO

La adición de tiotropio inhalado al tratamiento de mantenimiento a largo plazo del asma en niños y adolescentes mejora los resultados de las pruebas de función pulmonar a corto plazo, pero sin un beneficio clínico demostrado y a costa de efectos adversos antimuscarínicos y posiblemente cardiovasculares.

SPIRIVA RESPIMAT° - solución de tiotropio para inhalar
• 2,5 microgramos de tiotropio por dosis administrada;
• Broncodilatador; antimuscarínico de acción prolongada
• Nueva indicación: "tratamiento broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes de 6 años y mayores con asma grave que hayan experimentado al menos una exacerbación grave de asma en el año anterior" y que actualmente reciban tratamiento con un corticosteroide inhalado y al menos otro tratamiento de mantenimiento [Procedimiento descentralizado de la UE]

En pacientes con asma persistente, el tratamiento estándar consiste en una combinación de un corticoesteroide inhalado, a una dosis adaptada a la gravedad del asma, y cuando se requiera un agonista beta-2 de acción corta. En pacientes con molestias respiratorias nocturnas, además de un corticosteroide, se debe considerar un agonista beta-2 inhalado, de acción prolongada, administrado por la noche [1].

En adultos, cuando a pesar de la administración correcta del tratamiento persisten las exacerbaciones, no se ha demostrado que la adición de tiotropio inhalado (un broncodilatador antimuscarínico de acción prolongada) ofrezca una ventaja decisiva en la prevención de las exacerbaciones. El aumento de la dosis de corticosteroides inhalados, o incluso el recurso temporal a corticosteroides orales, son opciones mejor documentadas [2].

Se ha autorizado el uso de tiotropio (Spiriva Respimat°, Boehringer Ingelheim), como solución para inhalar, en niños a partir de 6 años y adolescentes que sufren asma grave con exacerbaciones [3].

La evaluación clínica se compone de dos ensayos clínicos aletorizados y doble ciego, de 12 semanas de duración, en los que se comparó tiotropio con un placebo. Se incluyó a un total de 792 adolescentes y niños de al menos 6 años que presentaban asma sintomática grave a pesar de utilizar un corticosteroide inhalado y al menos otro tratamiento de mantenimiento a largo plazo (en su mayoría un agonista beta-2 de acción prolongada). Estos ensayos mostraron que con la adición de tiotropio mejoraban los resultados de las pruebas de función pulmonar, pero sin ninguna evidencia de reducción en la frecuencia de las exacerbaciones o en la gravedad de los síntomas. Ningún paciente falleció durante los ensayos [4,5].

Los efectos adversos conocidos de tiotropio inhalado son principalmente efectos antimuscarínicos: disminución de las secreciones, trastornos gastrointestinales, dificultad para orinar y trastornos cardiovasculares en ocasiones graves o incluso mortales [2,3,6]. En los ensayos que evaluaron tiotropio en niños y adolescentes asmáticos, no se notificaron eventos adversos cardíacos, pero el seguimiento no se prolongó durante más de un año [4,5].

El dispositivo inhalador Respimat requiere coordinación entre la liberación manual del aerosol y la inhalación, con una inhalación lenta, profunda y prolongada, todo lo cual puede ser problemático para algunos niños. Según la ficha técnica del producto, durante la evaluación pediátrica a veces se empleó un dispositivo espaciador (AeroChamber Plus®) con máscara. El folleto de información del paciente no menciona esta opción [3].

Búsqueda bibliográfica hasta el 11 de febrero de 2019. Tras nuestra solicitud de información, Boehringer Ingelheim nos proporcionó documentos administrativos y publicados, así como información sobre su embalaje.

Referencias

1. Prescrire Redaction "Asthme" *Premiers Choix Prescrire*, actualización junio 2018: 7 páginas.
2. Prescrire Editorial Staff "Tiotropium and unstable asthma" *Prescrire Int* 2016; 25 (173): 174.
3. ANSM "RCP + notice-Spiriva Respimat" 3 de abril de 2018: 27 páginas.
4. US FDA - CDER "Application number: 2070700rig1 s000. Medical review(s)" 27 de junio de 2016: 150 páginas.
5. US FDA - CDER "Clinical review. NDA 21-936/S-007" 18 de enero de 2017: 78 páginas.
6. Prescrire Redaction "Bronchodilatateurs atropiniques" + "Syndrome atropinique" *Interactions Medicamenteuses Prescrire* 2019.

Emtricitabina + tenofovir disoproxilo para la prevención de la infección por VIH en adolescentes

Revue Prescrire 2019;39(426):249
Traducido por Salud y Fármacos

Calificación: Posiblemente útil

La evaluación de la combinación emtricitabina + tenofovir disoproxilo como profilaxis del VIH en adolescentes ha sido inadecuada. Sin embargo, extrapolando los datos obtenidos en adultos, parece que merece la pena ofrecer esta opción a los adolescentes cuyas prácticas sexuales los exponen a un riesgo particularmente alto de contraer la infección por VIH. Es importante informarles que este tratamiento no proporciona protección completa y enfatizar la importancia de la adherencia al tratamiento. También se les debe recomendar encarecidamente que usen condones y que se sometan regularmente a exámenes de detección de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH.

TRUVADA u otras marcas: emtricitabina + tenofovir disoproxilo en comprimidos

• 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxilo por comprimido
■ Antirretrovirales; inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleós(t)idos del VIH
■ Nueva indicación: en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis pre-exposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adolescentes con alto riesgo. [Procedimiento centralizado de la UE]

Los principales métodos para prevenir la transmisión del VIH entre parejas serodiscordantes que tienen relaciones sexuales con penetración son el uso sistemático del condón y el tratamiento antirretroviral de la pareja infectada [1]. En adultos seronegativos con riesgo de infección por VIH adquirida sexualmente, en particular aquellos con conductas sexuales de alto riesgo, la combinación a dosis fijas de emtricitabina + tenofovir disoproxilo (Truvada°, Gilead Sciences), tomada continuamente o solo durante períodos de actividad sexual de alto riesgo, reduce notablemente pero no elimina el riesgo de contraer la infección por VIH. Esta profilaxis contra el VIH (conocida como profilaxis pre-exposición o PrEP) debe combinarse siempre que sea posible con otras medidas preventivas y el cribado periódico de infecciones de transmisión sexual [1].

La combinación de emtricitabina + tenofovir disoproxilo se ha autorizado en la Unión Europea para la prevención de la infección por VIH en adolescentes cuyas prácticas sexuales acarreen un riesgo alto de infección [2].

No se han realizado ensayos comparativos en esta indicación. La evaluación se basa principalmente en un ensayo no comparativo realizado en EE UU que evaluó el uso diario de emtricitabina + tenofovir disoproxilo, durante 48 semanas, por 79 chicos de entre 15 y 17 años cuyas prácticas sexuales con otros hombres en los seis meses anteriores suponían un riesgo alto de contagio por VIH (por ejemplo, sexo anal con al menos tres parejas diferentes, o con una pareja con estatus seropositivo conocido o con un estatus serológico del VIH desconocido sin el uso sistemático del condón) [2,3]. Aproximadamente la mitad de los pacientes no completaron el ensayo, en la mayoría de los casos porque ya no querían participar o porque se perdieron durante el seguimiento. Menos del 25% de los pacientes tomaron el fármaco diariamente, según los niveles de fármaco medidos en sangre. Su comportamiento sexual no cambió significativamente durante el ensayo [3].

Tres adolescentes que completaron el seguimiento adquirieron la infección por VIH. Lo tres casos tomaron menos de 2 comprimidos de la combinación de emtricitabina + tenofovir disoproxilo a la semana [2].

En adultos, se ha encontrado una fuerte correlación entre la eficacia preventiva y la adherencia al tratamiento, aunque se han notificado casos de infección por VIH a pesar de la administración correcta de la PrEP [1,3,4]. Además, se han notificado casos de resistencia a emtricitabina y a tenofovir en pacientes tratados con estos fármacos como profilaxis pre-exposición que desconocían que ya estaban infectados con el VIH. Por estos motivos, debe garantizarse la monitorización regular del estatus serológico del VIH en pacientes que emplean la PrEP [1].

Tenofovir puede provocar trastornos renales y óseos. Apenas se conocen sus posibles consecuencias en adolescentes en crecimiento [2,5]. La profilaxis basada en fármacos puede crear una falsa sensación de seguridad, lo que lleva a una conducta de mayor riesgo en pacientes que creen erróneamente que confiere protección completa [1].

En respuesta a nuestra solicitud de información, Gilead Sciences nos proporcionó documentos administrativos.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Emtricitabine + tenofovir disoproxil to prevent HIV transmission. For certain people at high risk of acquiring HIV infection" *Prescrire Int* 2017; 26 (187): 257-259.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Truvada. EMEA/H/C/000594/II/0135" 14 de diciembre de 2017: 55 páginas.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Truvada" 21 de noviembre 2018: 27 páginas.
4. APM International "Premier cas documenté de contamination par un VIH non résistant chez un patient sous Truvada en PrEP" 22 de septiembre de 2017: 2 páginas.
5. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.

Tratamiento de la sarna con crema de permetrina al 5% o ivermectina oral

Revue Prescrire 2019; 39 (425):213-214
Traducido por Salud y Fármacos

• Según un metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorios, con un total de aproximadamente 600 pacientes con sarna, la crema de permetrina al 5% parece actuar más rápidamente que la ivermectina oral. Dos semanas después del tratamiento, las tasas de curación son similares. Existen dudas sobre los riesgos asociados con su uso en mujeres que están o pueden estar embarazadas y en niños pequeños. Debe tenerse en cuenta su transferencia a la leche materna.

La sarna es una infestación cutánea parasitaria contagiosa causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei hominis*. A menudo se manifiesta como picazón intensa que empeora por la noche, se acompaña de lesiones cutáneas que afectan en particular a los espacios interdigitales, mientras que es frecuente que no afecte a la cabeza ni al cuello [1]. El examen parasitológico de una muestra de piel a veces es útil para diagnosticar formas atípicas [1].

Como tratamiento de primera línea para la sarna se emplean dos fármacos: permetrina (un insecticida piretroide) al 5% como crema que se aplica dos veces, con un intervalo de una o dos semanas, e ivermectina como dosis oral única de 200 mcg / kg [2, 3]. La loción de ivermectina al 1% para aplicación tópica también es una opción, pero en Francia, a principios de 2019 no está disponible ni autorizada para esta indicación [4].

Una revisión sistemática realizada por un Grupo Cochrane, actualizada en 2017, identificó ensayos aleatorizados que compararon estos tratamientos en pacientes con sarna [5].

Eficacia similar de la crema de permetrina y la ivermectina oral. En la mayoría de los estudios identificados, el diagnóstico de sarna no se confirmó mediante un examen parasitológico [5]. No se utilizó la misma definición de cura en todos los ensayos, y se definió como una mejora del prurito, la ausencia de nuevas lesiones o un examen parasitológico negativo [5].

Según un metaanálisis de seis ensayos clínicos con un total de 613 pacientes, la crema de permetrina al 5% pareció actuar más rápidamente que la ivermectina oral. Una semana después del tratamiento, aproximadamente el 65% de los pacientes en los grupos de permetrina se consideraron curados, frente al 40% en los grupos tratados con ivermectina oral [5]. Dos semanas después del tratamiento, aproximadamente el 70% de los pacientes se consideraron curados, sin diferencias entre los grupos (a)[5].

Según tres ensayos clínicos con un total de 482 pacientes, la eficacia de la aplicación tópica de una loción de ivermectina al 1% pareció ser similar a la de la crema de permetrina al 5% o a la ivermectina oral [5].

Niños pequeños, mujeres embarazadas o lactantes: usar con precaución, dadas las incertidumbres. La permetrina conlleva un riesgo de efectos adversos cutáneos raros, que incluyen prurito, enrojecimiento, sensación de quemazón, piel seca, edema y reacciones de hipersensibilidad [2,5]. Su uso está autorizado en niños a partir de 2 meses. Sin embargo, un estudio epidemiológico realizado en 2006 planteó la posibilidad de que el uso de permetrina en niños aumentara el riesgo de leucemia aguda [6]. Cuando la mujer embarazada emplea permetrina no se ha identificado ninguna señal de seguridad en el feto [2]. La permetrina se transfiere a la leche materna y su aplicación en los senos supone un riesgo de ingesta por parte del lactante. Por lo tanto, es aconsejable que las mujeres suspendan la lactancia durante el tratamiento con permetrina [2].

Los efectos adversos de ivermectina oral son raros y, en general, no son graves, incluyendo: cefalea, mareos, visión borrosa, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor óseo y articular y hematuria [3,5]. La loción de ivermectina al 1% conlleva un riesgo de efectos adversos cutáneos raros, pero su experiencia de uso es menor [4,5]. Los datos sobre mujeres embarazadas expuestas a ivermectina no han revelado ningún riesgo particular para el feto [6,7]. Se han observado malformaciones fetales tras la administración de ivermectina a animales [6,7]. La ivermectina se transfiere a la leche materna y no se ha evaluado en niños con un peso inferior a 15 kg, lo que justifica la suspensión de la lactancia materna para dar tiempo a la eliminación del fármaco y sus metabolitos [3,5].

En la práctica. En pacientes con sarna, la aplicación tópica de la crema de permetrina al 5% y la administración de ivermectina oral presentan un balance riesgo-beneficio similar. La crema de permetrina al 5% parece actuar más rápidamente, pero en la práctica su aplicación a veces es difícil. En mujeres embarazadas, parece preferible usar permetrina y evitar la ivermectina. Durante la lactancia materna, es aconsejable suspender temporalmente la lactancia durante el tratamiento con ivermectina o permetrina. En niños con un peso inferior a 15 kg, la permetrina es la principal opción para considerar, tras comprobar que las lesiones cutáneas sean realmente síntomas de sarna.

a- En tres de estos ensayos, se administró una segunda dosis de ivermectina oral una semana después de la primera dosis, ya sea en todos los pacientes o en aquellos que no se habían curado después de la primera dosis (ref. 5).

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Reconnaître et traiter la gale en 2002. Diagnostic rapide et prise en charge cohérente limitent la transmission" *Rev Prescrire* 2002; 22 (229): 450-455.
2. Prescrire Rédaction "perméthrine crème à 5 % (Topiscab°). Un autre traitement efficace contre la gale enfin disponible en ville" *Rev Prescrire* 2015; 35 (384): 726-727.
3. Prescrire Editorial Staff "Ivermectin: oral treatment of scabies, simple and effective" *Prescrire Int* 2002; 11 (61): 137-140.
4. Prescrire Rédaction "ivermectine crème (Soolantra°) et rosacée. En rester au métronidazole" *Rev Prescrire* 2016; 36 (389): 175-176.
5. Rosumeck S et al. "Ivermectin and permethrin for treating scabies" (Cochrane Review) (últiima actualización 2017). En : "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2018; número 4: 98 páginas.
6. Prescrire Editorial Staff "Head lice. Dimeticone is the pediculicide of choice" *Prescrire Int* 2014; 23 (151): 187-190.
7. ANSM "RCP-Stromectol" 16 de abril de 2018: 6 páginas.

Tocilizumab (RoActemra°) SC en arteritis de células gigantes

Revue Prescrire 2019; 39(425):177-179
Traducido por Salud y Fármacos

Una alternativa a metotrexato

Calificación: Posiblemente útil

En los pacientes con arteritis de células gigantes, no se ha evaluado el valor de agregar tocilizumab a la terapia prolongada con corticoides con reducción gradual de la dosis durante un período de 18 meses a 2 años. Por tanto, la monoterapia con corticoides sigue siendo el tratamiento estándar. Es raro que los pacientes no toleren los corticoides, pero no se ha comparado si para ellos es mejor el tocilizumab o el metotrexato. Sin embargo, en un ensayo, la adición de tocilizumab a la terapia con corticoides redujo la dosis acumulada de corticoides. El perfil de efectos adversos de tocilizumab es diferente al de metotrexato, por lo que constituye una opción útil para algunos pacientes.

ROACTEMRA° - solución de tocilizumab para inyección subcutánea

• 162 mg de tocilizumab por jeringa o pluma precargada.

■ Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti-interleucina-6

■ Nueva indicación: "arteritis de células gigantes".
[Procedimiento centralizado de la Unión Europea]

Comparar antes de decidir
La arteritis de células gigantes (también conocida como arteritis temporal o craneal, o enfermedad de Horton) es una enfermedad inflamatoria de causa indeterminada que afecta a las arterias. Se produce principalmente en pacientes mayores de 70 años, sobre todo mujeres. Los síntomas principales son cefalea de intensidad variable, sensibilidad en el cuero cabelludo (que causa dolor al peinarse o cepillarse el cabello), dolor mandibular al masticar, síntomas constitucionales (incluyendo fiebre, fatiga, pérdida de apetito o peso), dolor inflamatorio y rigidez en las articulaciones, sobre todo en hombros y caderas. Es muy frecuente que haya signos de inflamación, incluyendo la elevación de la proteína C reactiva (PCR). La complicación principal de la arteritis de células gigantes es la ceguera repentina e irreversible en uno o, a veces, ambos ojos, generalmente sin síntomas de advertencia [1-3].

Terapia escalonada con corticoides, a veces con adición de metotrexato. El tratamiento de la arteritis de células gigantes se basa en una terapia con corticoides orales a dosis altas. Tras la normalización de los marcadores inflamatorios, generalmente después de 2 a 4 semanas de tratamiento, la dosis de corticoides se reduce muy gradualmente para evitar recaídas. No hay consenso sobre la duración de esta disminución escalonada. Los especialistas franceses recomiendan una disminución escalonada durante 18 meses a 2 años. Tras un tratamiento de una duración media de dos años, aproximadamente la mitad de los pacientes logran suspender la terapia con corticoides sin recaídas [1-4].

La terapia prolongada con corticoides tiene muchos efectos adversos, en ocasiones graves: trastornos de fluidos y electrolitos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos (incluyendo aumento de peso, hiperglucemia e insuficiencia suprarrenal), trastornos musculoesqueléticos (incluyendo atrofia muscular y osteoporosis), trastornos cutáneos y oculares; trastornos conductuales y del estado de ánimo; inmunosupresión; e infecciones [1, 3-5].

En casos muy poco frecuentes, las dosis de corticoides deben mantenerse al mínimo, en particular en aquellos pacientes con un trastorno en riesgo de empeorar con la terapia con corticoides, como diabetes complicada, depresión o hipertensión severa, o aquellos que ya no pueden tolerar los efectos adversos de los corticoides. En tales casos a menudo se agrega otro inmunosupresor, con el objetivo de reducir la dosis de corticoides. Metotrexato es la opción mejor evaluada en esta indicación. Según un metaanálisis de tres ensayos aleatorizados controlados con placebo con un total de 161 pacientes con arteritis de células gigantes de nuevo diagnóstico, la adición de metotrexato a la terapia con corticoides durante 48 semanas resultó en una reducción modesta pero estadísticamente significativa de la frecuencia de las recaídas, y redujo la dosis acumulada de corticoides durante esas 48 semanas en 842 mg de prednisona o equivalente en comparación con el grupo placebo, es decir, una reducción de 2,5 mg de corticoides al día de media [3, 4, 6].

Los principales efectos adversos de metotrexato son: trastornos gastrointestinales (incluyendo estomatitis, dolor abdominal y perforación intestinal); trastornos hematológicos (incluyendo agranulocitosis, anemia y trombocitopenia); daño hepático; e infecciones [7].

¿Cuáles son las novedades?
Tocilizumab (RoActemra°, Roche) es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores de la interleucina-6, una citocina involucrada en fenómenos inflamatorios, inhibiendo así su acción. Tocilizumab ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar la artritis reumatoide y algunos otros trastornos inflamatorios. Ahora se ha autorizado como inyección subcutánea en la arteritis de células gigantes, en combinación con un curso escalonado de terapia con corticoides [2, 5, 8].

En esta indicación, ¿la adición de tocilizumab a la terapia con corticoides constituye un avance terapéutico sobre la monoterapia con corticoides, especialmente para la prevención de recaídas? ¿Tocilizumab es más efectivo que metotrexato en los raros pacientes en los que es particularmente importante limitar la dosis de corticoides? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Ensayo controlado con placebo: ¿reducción escalonada de corticoides demasiado rápida? La evaluación clínica de tocilizumab en esta indicación se basa principalmente en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo con 251 adultos (75% mujeres) mayores de 50 años (mediana de 70 años) con arteritis de células gigantes, ya sea de nuevo diagnóstico (aproximadamente la mitad de los casos) o recaída a pesar del tratamiento con corticoides [2, 5, 9].

Todos los pacientes recibieron el corticoide: prednisona. La dosis se redujo escalonadamente hasta cero durante 26 o 52 semanas, de acuerdo con un programa estricto determinado por el protocolo. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes cuatro grupos: tocilizumab 162 mg / semana durante 52 semanas, más terapia con corticoides con reducción escalonada durante 26 semanas (grupo tocilizumab); placebo con la misma reducción escalonada de corticoides ("grupo placebo con reducción escalonada de 26 semanas"); placebo más terapia con corticoides con reducción escalonada durante 52 semanas ("grupo placebo con reducción escalonada de 52 semanas"); o tocilizumab 162 mg cada dos semanas, un grupo no abordado en este artículo. Se permitió un curso corto de terapia con corticoides en pacientes cuya enfermedad se agravó durante el ensayo [2, 5].

Después de 52 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes en remisión sostenida (definida principalmente por la ausencia de síntomas y la normalización de los niveles de PCR durante 10 meses, desde la semana 12 hasta la semana 52) fue del 56% en el grupo de tocilizumab, frente al 14% en el "grupo placebo con reducción escalonada de 26 semanas", y frente al 18% en el "grupo placebo con reducción escalonada de 52 semanas" (diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tocilizumab frente a ambos grupos placebo) [5, 9]. La mediana de la dosis acumulada de prednisona fue de 1.862 mg en el grupo de tocilizumab, frente a 3.296 mg en el "grupo de placebo con reducción escalonada de 26 semanas" y 3.818 mg en el "grupo placebo con reducción escalonada de 52 semanas" ($p < 0,0001$) [5].

En este ensayo, solo una pequeña proporción de pacientes en los

grupos placebo entró en remisión. Este resultado puede relacionarse con el hecho de que prednisona se redujo escalonadamente y se retiró durante un período de tiempo más corto que los 18 a 24 meses recomendados generalmente en Francia [1-3].

Tras el análisis inicial, 45 pacientes en remisión sostenida recibieron seguimiento durante un período adicional de dos años tras el cese de tocilizumab o del placebo. Al comienzo de este período, tres pacientes todavía seguían en tratamiento con corticoides, un paciente recibía un corticoide más metotrexato y dos pacientes tomaban metotrexato. Según un análisis preliminar, las recaídas aparecieron con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con tocilizumab que en aquellos tratados con placebo (33% frente a 20%) (no se realizó un análisis estadístico) [5]. No es posible llegar a conclusiones sobre si el riesgo de recaída se incrementa tras el cese de tocilizumab, debido al pequeño número de pacientes incluidos en este seguimiento y su duración limitada.

Principalmente infecciones. El perfil de efectos adversos de tocilizumab comprende principalmente: infecciones en ocasiones graves e incluso fatales (incluyendo infecciones pulmonares y cutáneas); reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia; neutropenia y trombocitopenia; hemorragia y perforación gastrointestinal; elevación de transaminasas; hipercolesterolemia; cánceres y trastornos desmielinizantes. La inyección subcutánea de tocilizumab puede provocar reacciones en el sitio de inyección. Como tocilizumab es un inmunosupresor, el uso concomitante con un corticoide aumenta el riesgo de inmunosupresión e infecciones [7, 8, 10, 11].

Los datos del ensayo de doble ciego en pacientes con arteritis de células gigantes no proporcionaron nuevos datos sobre el perfil de efectos adversos de tocilizumab. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones: 200 por cada 100 personas-año en el grupo de tocilizumab, frente a 156 por cada 100 personas-año en el "grupo placebo con reducción escalonada de 26 semanas", frente a 210 por cada 100 personas-año en el "grupo placebo con reducción escalonada de 52 semanas" [5, 9].

En la práctica
En pacientes con arteritis de células gigantes, no se ha evaluado el valor de agregar tocilizumab a la terapia prolongada con corticoides con reducción escalonada durante un período de 18 meses a 2 años (de acuerdo con las guías clínicas francesas). La monoterapia con corticoides, con reducción escalonada de la dosis, sigue siendo el tratamiento estándar.

Para los raros pacientes que no pueden tolerar los corticoides, tocilizumab no se ha comparado con metotrexato. Pero en un ensayo, la adición de tocilizumab a la terapia con corticoides redujo la dosis acumulada de corticoides. El perfil de efectos adversos de tocilizumab es diferente al de metotrexato, por lo que es una opción útil para algunos pacientes.

Búsqueda bibliográfica hasta el 8 de enero de 2019

En respuesta a nuestra solicitud de información, Roche nos proporcionó artículos publicados e información sobre su embalaje.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Artérite à cellules géantes" *Premiers Choix Prescrire,* actualización Diciembre 2017: 4 páginas.
2. HAS - Commission de laTransparence "Avis-RoActemra" 19 de septiembre de 2018: 26 páginas.
3. Mahr A et al. "Protocole national de diagnostic et de soins PNDS. Artérite à cellules géantes (Horton)" 2017: 35 páginas.
4. Docken WP et al. "Treatment of giant cell arteritis" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 28 de noviembre de 2018: 19 páginas.
5. EMA - CHMP "Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0066" 20 de julio de 2017: 117 páginas.
6. Mahr AD et al."Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis" *Arthritis Rheum* 2007; 56 (8): 2789-2797.
7. Prescrire Rédaction "méthotrexate" + "tocilizumab" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
8. European Commission "SPC-RoActemra" 18 de septiembre de 2017: 64 páginas.
9. Stone JH et al. "Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis" *N Engl J Med* 2017; 377 (4): 317-328 + apéndices: 13 páginas.
10. Prescrire Rédaction "Tocilizumab SC et polyarthrite rhumatoïde: pas de comparaison directeau rituximab" *Rev Prescrire* 2015; 35(383): 660.
11. Prescrire Editorial Staff "Tocilizumab. Rheumatoid arthritis: another "mab", no therapeutic advantage" *Prescrire Int* 2009; 18 (103): 198-201.

Los antihistamínicos H1 orales como terapia "complementaria" para el tratamiento tópico del eccema.

(*Oral H1 antihistamines as "add-on" therapy to topical treatment for eczema).*

Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al

Cochrane Reviews, 2019 (1) No.: CD012167. DOI: 10.1002/14651858.CD012167.pub2
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012167.pub2/full
Traducido por Salud y Fármacos

Esta revisión incluye 25 estudios con 3.285 participantes.

¿Qué tan efectivos son los antihistamínicos H1 (AH) orales como terapia "complementaria" para el tratamiento tópico del eccema?

No hubo pruebas consistentes de que los tratamientos con H1 AH fueran efectivos como terapia 'adicional' para el eccema en comparación con el placebo (evidencia de calidad baja y moderada). Sin embargo, la fexofenadina probablemente produjo una pequeña mejora en el prurito, según declaran los pacientes, probablemente sin una diferencia significativa en la cantidad de tratamiento utilizado para prevenir los brotes de eccema. La cetirizina no fue mejor que el placebo en términos de signos clínicos evaluados por el médico o síntomas evaluados por el paciente, y no hubo evidencia de que la loratadina fuera más beneficiosa que el placebo, aunque todas las intervenciones parecían seguras. La duración de los ensayos fue de entre tres días y 18 meses. Los investigadores estudiaron 13 tratamientos diferentes de H1 AH.

La calidad de la evidencia fue limitada debido al diseño deficiente de los estudios y la imprecisión de los resultados. No fue posible realizar una agrupación debido al alto nivel de diversidad entre los estudios, en términos de dosis y duración de la intervención, terapia tópica concomitante y evaluación de resultados.

El uso de H1 AH oral como terapia adyuvante junto con agentes tópicos se basa en la idea de que combinar los efectos antiinflamatorios de los tratamientos tópicos con la acción bloqueadora de la histamina en los receptores de la piel por H1 AH (para reducir el síntoma principal de la picazón) podría aumentar o intensificar el efecto del tratamiento.

Preocupaciones éticas relacionadas con las compañías farmacéuticas que venden en línea directamente al consumidor

(Ethical concerns with online direct-to-consumer pharmaceutical companies)

Henry Curtis, Joseph Milner

Journal of Medical Ethics 2020;46:168-171.
http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2019-105776 ($$$)
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

En los últimos años, han surgido compañías farmacéuticas que venden en línea directamente al consumidor, como una forma alternativa para obtener medicamentos de venta con receta. Si bien estas compañías tienen el noble objetivo de facilitar un acceso más costo-efectivo a los medicamentos, el hecho de que estas compañías emitan recetas (a través de revisiones médicas completamente en línea, sin que haya contacto directo entre el médico y el paciente), distribuyan y envíen medicamentos genera múltiples preocupaciones éticas. Este artículo tiene como objetivo explorar dos en particular. Primero, este modelo crea conflictos de interés para los médicos contratados por estas compañías que tienen que escribir recetas. En segundo lugar, la falta de contacto directo con los médicos puede ser perjudicial para los posibles pacientes. Después de analizar estos problemas, este documento argumenta que se debería prestar más atención a la regulación y supervisión de estas empresas.

Comparación de las listas nacionales de medicamentos esenciales en las Américas

Steiner L, Maraj D, Woods H, Jarvis J

Rev Panam Salud Publica, 2020; 44:e5 https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.5

Resumen

Objetivos. Comparar las listas nacionales de medicamentos esenciales (LNME) de países de la Región de las Américas e identificar oportunidades potenciales de mejorarlas.

Métodos. En junio de 2017, se extrajeron las LNME de 31 países de la Región de documentos incluidos en un repositorio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se compararon estas listas entre sí y con listas de fuera de la Región, así como con la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (20ª edición) y la lista del Fondo Rotatorio Regional para Suministros Estratégicos de Salud Pública de la Organización Panamericana de la Salud.

Resultados. El número de diferencias entre las LNME de la Región y la Lista Modelo de la OMS fue similar dentro de esos países (mediana: 295; rango intercuartil (RIC): 265 a 347). Las LNME de la Región en general fueron similares entre sí. Si bien las LNME de la Región mostraron una coincidencia adecuada con la lista del Fondo Rotatorio, algunos medicamentos no estaban incluidos en ninguna de las primeras. Todas las LNME de la Región incluían algunos medicamentos que habían sido retirados del mercado por las autoridades regulatorias nacionales debido a efectos adversos (mediana: 8 medicamentos retirados en cada lista; RIC: 4 a 12).

Conclusiones. Las LNME en la Región de las Américas son bastante similares entre sí y con la Lista Modelo de la OMS y la lista del Fondo Rotatorio de la OPS. Sin embargo, se identificaron algunas áreas terapéuticas y algunos medicamentos específicos que los países deberían reevaluar al revisar sus LNME.

Incidencia de tétanos y difteria en relación con los esquemas de vacunación para adultos

(Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules)

Ariel M Slifka, Byung Park, Lina Gao, Mark K Slifka

Clinical Infectious Diseases, ciaa017, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa017
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda que los adultos reciban rutinariamente la vacuna de refuerzo contra el tétanos y la difteria si han recibido las dosis infantiles recomendadas. Sin embargo, muchos países continúan promoviendo las vacunas de refuerzo para los adultos, y se cuestiona si conviene hacerlo para reducir la incidencia de estas dos enfermedades raras.

Métodos. Realizamos un estudio observacional de cohorte basado en los informes de casos reportados a la OMS entre 2001 y 2016. Comparamos la incidencia de tétanos y difteria en 31 países de América del Norte y Europa, incluyendo países que recomiendan y otros que no recomiendan la vacuna de refuerzo para adultos.

Resultados. Los países que vacunan a los adultos cada 5–20 años (grupo 1) se compararon con los países que no vacunan a los adultos contra el tétanos o la difteria (grupo 2). La comparación del grupo 1 versus el grupo 2 no reveló una disminución significativa en las tasas de incidencia de tétanos en los países que vacunan adultos (P = .52; razón de riesgo [RR] = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,36 a 1,70). El riesgo de contraer difteria aumentó entre los países que vacunan a adultos debido a la inclusión de Letonia, un país con una cobertura de vacunación deficiente (P <.001). Sin embargo, si se excluye Letonia, no hay diferencia en la incidencia de difteria entre los países que vacunan o no a adultos de forma rutinaria (P = .26; RR = 2,46; IC 95%,0,54 a 1,.23).

Conclusiones. La revisión de datos de incidencia de más de 11.000 millones de años-persona no reveló ningún beneficio asociado con la vacunación de refuerzo contra el tétanos o la difteria en adultos. Al igual que otras vacunas, este análisis respalda la posición de la OMS sobre la vacunación de refuerzo para adultos y, si lo aprueban las autoridades sanitarias gubernamentales, podría permitir que más países concentren los recursos sanitarios en poblaciones vulnerables e infravacunadas.

Nota. Desde 2017, la Organización Mundial de la Salud recomienda vacunar a los adultos contra el tétanos y la difteria solo si no terminaron su serie de vacunación infantil o si no saben si lo hicieron. Las pautas hacen excepciones para mujeres embarazadas, algunos tipos de viajes internacionales y lesiones propensas al tétanos.

Patógenos prioritarios y antibióticos en investigación: Actualización *(Priority pathogens and the antibiotic pipeline: an update)*

Peter Beyer[a] & Sarah Paulin[a]
[a]Department of Global Coordination and Partnership, World Health Organization
Bulletin of the World Health Organization 2020;98:151. doi: http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.251751
Traducido por Salud y Fármacos

El aumento constante de la resistencia a los antimicrobianos es un desafío y el sistema actual de investigación y desarrollo no proporciona las soluciones necesarias. Dos nuevos informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que se están desarrollando muy pocos tratamientos antibacterianos nuevos y que se necesitan más intervenciones.

El análisis de los planes de desarrollo de antibacterianos para uso clínico de 2019 que ha hecho la OMS describe todos los antibióticos y tratamientos biológicos que se encuentran actualmente en desarrollo contra la lista de patógenos prioritarios de la OMS [1]. El pronóstico es sombrío: solo 60 productos se encuentran en las fases clínicas 1 a 3 [1]. De estos agentes antibacterianos, 32 antibióticos son activos contra los patógenos prioritarios de la OMS, 12 contra la tuberculosis y seis contra *Clostridioides difficile*. Los 10 tratamientos biológicos en desarrollo clínico son contra el *Staphylococcus aureus* (seis tratamientos), *Pseudomonas aeruginosa* (dos tratamientos) y *Clostridioides difficile* (dos tratamientos).

La OMS también evaluó el grado de innovación de los antibacterianos utilizando cuatro criterios: ausencia de resistencia cruzada conocida, nueva clase, nuevo objetivo y modo de acción, según lo definido por el grupo de expertos de la OMS. Solo seis de los agentes que se dirigen a los patógenos prioritarios de la OMS cumplen al menos uno de los cuatro criterios.

Los nuevos derivados de la misma clase pueden ser superiores al primer tratamiento de la clase si tienen un mejor perfil de seguridad, mejor eficacia o actividad contra bacterias resistentes. Sin embargo, es probable que la resistencia se desarrolle más rápido contra los derivados de la misma clase que comparten el mismo modo de acción y objetivo. Los médicos son reacios a cambiar a tratamientos nuevos y más caros cuando solo tienen resultados de ensayos de no inferioridad que solo muestran que los nuevos tratamientos no son peores que el estándar de atención. Esta reticencia y el enfoque conservador que exigen los programas de uso adecuado de antibióticos para usar los antibióticos nuevos se está traduciendo en serios desafíos económicos. La reciente quiebra de algunas de las pequeñas empresas de investigación y desarrollo de antibióticos y el hecho de que la mayoría de las principales compañías farmacéuticas han abandonado el espacio de investigación y desarrollo de antibióticos ilustra estas dificultades económicas [2].

La forma de abordar la falta de inversión privada en la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos antibacterianos se ha discutido en el G7, G20 y otros foros internacionales [3,4]. Se han establecido algunas iniciativas exitosas, impulsados por algunos gobiernos y organizaciones, que brindan fondos para el desarrollo de antibióticos y el acceso a los nuevos tratamientos antibacterianos. Por ejemplo, las iniciativas de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado, la asociación público-privada Acelerador Biofarmacéutico que Combate las Bacterias Resistentes a los Antibióticos (***Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator*** *CARBx*) y la Asociación Mundial por la Investigación y Desarrollo de Antibióticos. El impacto de estas iniciativas ya se puede ver en los programas de investigación preclínica.

El primer informe de la OMS y la base de datos públicamente accesible sobre los programas preclínicos de investigación antibacteriana publicada en enero de 2020 incluye a 252 agentes antibacterianos desarrollados por 145 instituciones individuales contra los patógenos prioritarios de la OMS, Mycobacterium tuberculosis y Clostridioides difficile [5]. En general, el plan de estudios preclínicos es dinámico y científicamente diverso con más de un tercio de los proyectos centrados en iniciativas no tradicionales. Sin embargo, es probable que la mayoría de estos proyectos fracasen y solo unos pocos lleguen al mercado, dados los enormes desafíos científicos para algunos de estos enfoques no tradicionales [6] que aún no se ha demostrado que funcionen

en un entorno clínico, y la falta de vías reguladoras bien definidas.

Se necesita más inversión pública para garantizar un entorno económico viable para los tratamientos antibacterianos que sean innovadores y agreguen un valor clínico significativo. Las principales compañías farmacéuticas también tienen que hacer una contribución financiera más sostenible. Las empresas y organizaciones que desarrollan de antibióticos y las agencias reguladoras deben encontrar formas de demostrar mejor las ventajas clínicas de los nuevos antibióticos sobre el estándar de atención utilizando datos clínicos. Mantener la crisis de investigación y desarrollo de antibióticos en lo más alto de la agenda política internacional es esencial para impulsar nuevas reformas y garantizar que las infecciones bacterianas no se conviertan en otro tipo de enfermedades olvidadas.

En línea con el mandato de la OMS de promover y realizar investigaciones en el campo de la salud [7] la organización continuará rastreando los programas clínicos y preclínicos de desarrollo antibacteriano, expandiéndose a productos no tradicionales, vacunas bacterianas y antifúngicos. La OMS también desarrollará perfiles de productos objetivo para los productos faltantes y apoyará a la Asociación Mundial de Investigación y Desarrollo de Antibióticos como una entidad de investigación y desarrollo global independiente, así como a otras iniciativas de investigación y desarrollo, para garantizar que estos esfuerzos se centren en las necesidades de salud pública.

Referencias

1. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf [cited 2020 Jan 30].
2. 2020 progress report. Geneva: AMR Industry Alliance; 2020. Available from: https://www.amrindustryalliance.org/progress-report/ [cited 2020 Jan 30].
3. Declaration. G20 Meeting of health ministers. Mar del Plata: G20; 2018. Available from: http://www.g20.utoronto.ca/2018/2018-10-04-health.pdf [cited 2020 Jan 30].
4. G20 Leaders' declaration: shaping an interconnected world. Hamburg: G20; 2017. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT_17_1960 [cited 2020 Jan 30].
5. Antibacterial agents in preclinical development: an open access database. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330290/WHO-EMP-IAU-2019.12-eng.pdf [cited 2020 Jan 30].
6. Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional Antibacterial therapeutic options and challenges. Cell Host Microbe. 2019 Jul 10;26(1):61–72. http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.004 pmid: 31295426
7. Constitution of the World Health Organization. Basic Documents, forty-fifth edition, supplement, October 2006. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from: https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf [cited 2020 Jan 30].

Asesore a los pacientes sobre la tos y la rinitis no alérgicas inducidas por fármacos

(Counsel patients about drug-induced nonallergic cough and rhinitis)

Yvette C. Terrie

Pharmacy Times, 22 de febrero de 2020
https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2020/february2020/advanced-education-and-training-opportunities-increase
Traducido por Salud y Fármacos

Los farmacéuticos pueden ser un recurso indispensable para ayudar a los pacientes a seleccionar y usar adecuadamente los descongestionantes y productos para la tos de venta libre. Pueden ser especialmente útiles para los pacientes con afecciones médicas preexistentes o para quienes toman otros medicamentos. Los pacientes, solicitan frecuentemente orientación sobre el uso de los diversos medicamentos de venta libre que están disponibles para tratar la tos y la congestión nasal, especialmente durante la temporada de resfriados e influenza. Sin embargo, muchos pacientes desconocen que los síntomas comúnmente asociados con resfriados, el virus de la influenza y las infecciones del tracto respiratorio superior a veces pueden ser una reacción adversa atribuida al uso de ciertos fármacos. Los pacientes que presentan rinitis no alérgica pueden presentar uno o más síntomas, como tos, flema en la garganta, goteo posnasal, rinorrea o estornudos [1].

Rinitis inducida por fármacos

Una de las principales causas de la rinitis inducida por fármacos es el uso excesivo de descongestionantes nasales. Algunos ejemplos de las razones más frecuentes para usar descongestionantes intranasales incluyen el tratamiento de la congestión nasal causada por rinosinusitis aguda o crónica, rinitis alérgica o no alérgica, pólipos nasales, uso nocturno de una máquina de presión positiva continua para las vías respiratorias o una infección del tracto respiratorio superior [2]. Los pacientes que usan los descongestionantes nasales durante más de 3 a 5 días a menudo experimentan rinitis medicamentosa, que se define como una congestión de rebote significativa cuando desaparecen los efectos del medicamento, lo que hace que sigan usando el descongestionante y empeore la congestión [2]. La congestión puede continuar durante algún tiempo y puede interpretarse erróneamente como una continuación del problema original, en lugar de una consecuencia del tratamiento [2]. Algunos pacientes, con el uso diario, regular, de descongestionantes nasales pueden desarrollar rinitis medicamentosa a los 3 días de tratamiento, mientras que otros pueden no tener evidencia de congestión de rebote hasta después de 4 a 6 semanas de uso [3,4]. Para controlar la rinitis medicamentosa, se debe suspender el uso de descongestionantes intranasales, y la congestión y las afecciones subyacentes deben tratarse con intervenciones apropiadas.

También se espera que los medicamentos que afectan el sistema nervioso autónomo tengan un efecto vasoactivo en la cavidad nasal [3,5]. Además de producir inflamación no infecciosa, muchos fármacos causan obstrucción nasal como efecto adverso (EA), directa o indirectamente, a través del sistema nervioso

autónomo [5]. Generalmente se considera rinitis medicamentosa a un subconjunto de rinitis inducida por fármacos que no se administran por vía intranasal y que puede incluir el desarrollo de congestión y otros síntomas nasales [3]. Varias clases de fármacos pueden causar rinitis inducida por fármacos. Los farmacéuticos pueden ser fundamentales para identificar los productos administrados por vía oral que pueden causar rinitis inducida por fármacos, como los antagonistas de los receptores adrenérgicos α que se utilizan parar tratar la hipertrofia prostática benigna; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); β-bloqueantes; inhibidores selectivos de clorpromazina, gabapentina y fosfodiesterasa-5; y anticonceptivos orales [3,4]. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también pueden causar congestión nasal en algunas personas [3]. Es importante que los farmacéuticos alienten y remitan a los pacientes que tienen problemas graves para que busquen atención médica cuando se justifique.

Tos inducida por fármacos

Varias clases de productos farmacológicos pueden inducir tos a través de diversos mecanismos, incluyendo los antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los β bloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio (CCB) [6]. Aunque las tres clases de medicamentos antihipertensivos se han relacionado con la tos como efecto adverso, la explicación subyacente difiere entre las clases, y el nivel de evidencia es más fuerte con los inhibidores de la ECA [6]. Se cree que los inhibidores de la ECA causan aproximadamente el 75% de los casos de tos inducida por fármacos [7]. Aunque los inhibidores de la ECA son fármacos bien tolerados, aproximadamente una quinta parte de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a la tos inducida por estos fármacos [7,8]. Se informa que la incidencia de tos asociada con los inhibidores de la ECA va desde el 3,9% al 35%, depende de la población [7]. La tos causada por los inhibidores de la ECA puede desarrollarse a las pocas horas de la primera dosis o incluso semanas o meses después [9]. La tos se observa predominantemente en mujeres y no fumadores [7]. Sin embargo, la patogénesis de la tos inducida por inhibidores de la ECA sigue siendo controvertida [7].

Los betabloqueantes selectivos y no selectivos pueden causar broncoconstricción, lo que puede provocar el reflejo de la tos [6]. Aunque se informaron casos de tos asociados con CCBs, las tasas son bajas, van desde menos del 1% al 6% [6]. Hasta la fecha, no hay informes de casos o estudios relevantes de tos inducida por fármacos asociados con CCB [6]. A los pacientes con tos inducida por inhibidores de la ECA a menudo se les receta un bloqueador del receptor de la angiotensina como antihipertensivo alternativo sin riesgo de tos [10]. En el caso de pacientes con tos mientras reciben terapia con bloqueadores β, los prescriptores deben asegurarse de que el agente cardioselectivo se administra en la dosis efectiva más baja y se manejan los problemas respiratorios subyacentes [6].

Conclusión

Los farmacéuticos deben educar a los pacientes con riesgo de rinitis y tos inducidas por fármacos sobre diversas medidas no farmacológicas que pueden prevenir o reducir estos efectos adversos. Para algunos pacientes, la incidencia y el grado de congestión nasal y tos pueden ser apenas perceptibles o tolerables, pero en otros pueden alterar su calidad de vida al afectar sus rutinas diarias o interrumpir el sueño. En estos casos, se debe alentar a los pacientes a consultar de inmediato a sus proveedores de atención primaria por los efectos adversos y solicitarles una terapia alternativa o medidas de manejo para prevenirlos o reducirlos. Durante los encuentros con pacientes, los farmacéuticos deben aprovechar todas las oportunidades para aumentar la conciencia sobre el uso adecuado y seguro de los medicamentos de venta libre y de venta con receta.

Referencias

1. Mayo Clinic. Nonallergic rhinitis. mayoclinic.org/diseases-conditions/nonallergicrhinitis/symptoms-causes/syc-20351229. Published January 23, 2019. Accessed December 11, 2019.
2. Fried MP. Nasal congestion and rhinorrhea. Merck Manual Professional Edition. August 2018. https://www.merckmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throatdisorders/approach-to-the-patient-with-nasal-and-pharyngeal-symptoms/nasalcongestion-and-rhinorrhea. Accessed December 11, 2019.
3. Dykewicz MS. Rhinitis medicamentosa. Medscape. January 2, 2018. emedicine.medscape.com/article/995056-overview#a3. Updated January 2, 2018. Accessed December 9, 2019.
4. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(suppl 2):S1-S84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
5. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(3):175-182. doi: 10.1177/1753465811403348.
6. Van Amburgh J. Why do antihypertensives cause cough? Medscape website. medscape.com/viewarticle/739521. Published March 29, 2011. Accessed December 11, 2019.
7. Yılmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorac J*. 2019;20(1):36-42. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.18014.
8. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(4):499-509.
9. Sica DA, Brath L. Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary issues relating to cough. *Congest Heart Fail*. 2006;12(4):223-226.
10. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induce cough ACCP evidence-based clinical guidelines. *Chest*. 2006;129(1 suppl):169S-173S. doi:10.1378/chest.129.1_suppl.169S.

El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica?

José Julián López G.

Rev Colomb Cancerol. 2020 (9 de marzo); 24(1): 1-2
https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/421/372

En el marco de la medicina gestionada, el uso y autorización para el pago de medicamentos debe realizarse en el contexto de las buenas prácticas clínicas. En la actualidad, uno de los elementos críticos que suele clasificarse como de mala práctica es el uso de

medicamentos sin la indicación aprobada por los organismos regulatorios. El término más conocido para el uso de medicamentos sin indicación es el de off label; en un intento por castellanizar el término, se le ha denominado también uso fuera de indicación, indicación no habitual, no oficial, no autorizada, no aprobada, uso alternativo o uso desvirtuado, y para el caso de Colombia se acuñó el término Uso No Indicado en el Registro Sanitario (UNIRS). Todos estos conceptos tienen en común la información existente en el registro sanitario: indicación, dosis, vías de administración y población. Por lo tanto, el uso off label (de ahora en adelante UNIRS) de un medicamento varía dependiendo de las condiciones bajo las cuales fue aprobada su comercialización en cada país [1].

En el caso de Colombia existen algunos problemas al aplicar estrictamente esta definición, ya que la dosis no está incluida en la mayoría de los registros sanitarios y la indicación terapéutica en ocasiones se confunde con el efecto farmacológico y no se concreta a una indicación en particular o puede variar de un registro a otro.

A continuación, algunos ejemplos: Para la furosemida (tabletas o solución inyectable) existen 18 registros sanitarios vigentes. De estos, 6 presentan la indicación como diurético, lo que corresponde a un efecto farmacológico y no a una indicación. Los 12 restantes tienen la autorización de diurético, antihipertensivo (uno de ellos utiliza la palabra antihipertensor), lo cual corresponde al efecto farmacológico y a la indicación. Sin embargo, la indicación para el manejo de la falla cardiaca no aparece en ningún registro sanitario, por lo que en Colombia el uso de furosemida en esta condición sería considerada UNIRS [2].

Para el caso de los corticoides administrados por vía oral o parenteral se toma el caso de la metilprednisolona para la cual existen 13 registros sanitarios vigentes. En todos ellos la indicación aprobada es terapia corticoide, con lo que se abre un abanico de posibilidades para su uso [2].

Finalmente, aunque hay más ejemplos, para el ondansetrón se encontraron 22 registros sanitarios vigentes. En todos está presente la indicación para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia citotóxica (10 de ellos de manera exclusiva), en 9 se incluye además la indicación de náuseas y vómito postoperatorio y en 3 también se incluye la indicación en náuseas y vómitos asociados a gastroenteritis viral o bacteriana [2]. Para este último caso, el Ministerio de Salud en el numeral 9 del artículo 10 de la resolución 1885 de 2018 ya prevé una solución de este problema.

De las consecuencias
No es conveniente calificar el UNIRS como bueno o malo, pues todo depende de las condiciones clínicas del paciente. En el artículo publicado en este número de la Revista Colombiana de Cancerología titulado "Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología" los autores analizan las solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica, así como los resultados obtenidos por el Servicio de Oncología y Hematología en un hospital de segundo nivel en Murcia, España.

En este artículo se explican las razones por las cuales se utilizan los medicamentos en condiciones off label y relacionan las consecuencias clínicas del uso. Para el caso de pediatría, ya se han elaborado algunas propuestas de su uso dado que muchos de los medicamentos que se utilizan en oncología no tienen indicación para pediatría y han sido efectivos en el tratamiento [3]. Otros desarrollos se han publicado como para las gestantes [4]. El reto no es prohibir o calificar de mala práctica, sino conocer exactamente en qué condiciones se están utilizando, teniendo como principal objetivo la sobrevida o la mejoría de la calidad de vida del paciente sin olvidar las consecuencias económicas (gasto en salud) y sociales (acceso) [1].

Las consecuencias adversas de los UNIRS corresponden a una falta de respuesta terapéutica, que en el caso del cáncer puede afectar emocionalmente al paciente y su familia, y a reacciones adversas en condiciones de pobre eficacia (balance negativo beneficio/riesgo) y desperdicio de recursos económicos por parte del sistema de salud. En el campo de la ética se debe contemplar el hecho de que en los casos donde no existe evidencia la persona será sujeto de experimentación y se debe contar con el consentimiento informado por parte del paciente o sus cuidadores.

De las propuestas
Desde el ámbito regulatorio es necesario aclarar que el registro sanitario se le concede a un privado, por lo tanto, en Colombia, ni el Ministerio de Salud ni el INVIMA podrán alterar este documento para adicionar o modificar indicaciones en las cuales haya evidencia suficiente de su balance beneficio/riesgo.

Por tal razón, en Colombia ya arrancó un proceso para documentar todos los usos considerados UNIRS, con el fin de evaluar si la evidencia es suficiente y así financiar con recursos del Estado [5]. En aquellos casos con información insuficiente, el Ministerio de Salud junto con el ahora Ministerio de Ciencia y Tecnología deberían apoyar el desarrollo de estudios que ayuden a cerrar esta brecha de conocimiento.

Desde la práctica clínica se debe consultar siempre con el servicio farmacéutico cuando haya dudas, especialmente en lo relacionado con los cambios en la vía de administración. El UNIRS siempre debe ir precedido de información clara y suficiente al paciente o sus cuidadores y la firma del consentimiento informado.

Finalmente, se debe considerar utilizar un medicamento en UNIRS cuando:

- No existen tratamientos efectivos o disponibles en una presentación farmacéutica que permita su uso por una determinada vía o ya se han agotado las alternativas terapéuticas existentes.
- La condición del paciente amenaza la vida o deteriora su calidad de vida de manera importante.
- Existe evidencia en la literatura científica, especialmente si los estudios son de buena calidad. En caso de que no existan estudios o los que haya disponibles sean de mala calidad se considerará uso compasivo.

En conclusión, existen brechas de conocimiento en poblaciones especiales (niños, gestantes y lactantes) que favorecen el uso de medicamentos en condiciones de UNIRS, lo cual no lo hace ni

bueno ni malo, solo que no hay información suficiente. En la práctica clínica es necesario plantearse discusiones éticas de condiciones UNIRS con el fin de no generar falsas expectativas o exponer a un riesgo innecesario a los pacientes como también considerar las posibles implicaciones de esta práctica.

Bibliografía

1. Vanegas EP, Acosta AP, Vaca González C, López Gutiérrez JJ, Pineda LA, Guzmán HJ, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(5):274-80.
2. Base de datos de registros sanitarios, INVIMA. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
3. Committee On Drugs. Policy statement: Off-Label Use of Drugs in Children. Pediatrics. 2014, 133(3):563-67. https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060
4. Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnan-cy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997;24(3):471-8. https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70317-X
5. Documento Ministerio de Salud. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: http://acho.com.co/acho/wp-content/uploads/2018/02/MIPRES.pdf

Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología

Meroño MA, Pérez MD, Ayala F, Rodríguez TM, Fernández C, León J.

Rev Colomb Cancerol. 2020 (9 de marzo); 24(1):3-10
https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/32/185

Objetivo: El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas es el uso de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica. El objetivo del presente trabajo es analizar las solicitudes de medicamentos fuera de ficha técnica y sus resultados, realizadas por el Servicio de Oncología y Hematología en un hospital de segundo nivel.

Materiales y métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo de todas las peticiones de fármacos "off label" recibidas por el Servicio de Farmacia. Los medicamentos se clasifican según impacto económico, una clasificación propia según el tipo de fármaco y motivo de petición y según su grado de evidencia. Se analiza para cada solicitud los datos demográficos, de diagnóstico y de tratamiento de los pacientes. Se presenta un seguimiento de los efectos adversos, mediana de supervivencia libre de progresión y mediana de supervivencia global.

Resultados: Se aprueban 85 solicitudes de tratamiento. La mayoría de los tratamientos son de alto impacto dirigidos principalmente a patologías raras y últimas opciones de tratamiento. Un 22% de las solicitudes presentan alto grado de evidencia. La media de supervivencia libre de progresión (SLP) es de 6,6 meses (IC 95% 5,2-8) y la supervivencia global (SG) es de 9,7 meses (IC95% 8,2-11,2). Un 18,7% de pacientes presentan toxicidad de grado 3-4 al recibir el tratamiento.

Conclusiones: A pesar de la heterogeneidad de las patologías, y la baja evidencia, los resultados obtenidos en SLP y SG, junto a la escasa toxicidad obliga a seguir avanzando en la evaluación de este tipo de tratamientos.

Análisis cuantitativo de la expresión de genes de resistencia a fluconazol en cepas de Candida albicans aisladas al ingreso de adultos mayores a una unidad de cuidados intensivos de Manizales, Colombia

Rojas AE, Pérez JE, Hernández JS, Zapata Y

Biomédica 2020; 40(1): 153-165
https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4723/4362

Introducción. Las infecciones oportunistas asociadas con Candida albicans han tenido gran repercusión en la salud pública por la mortalidad que generan en determinados grupos poblacionales. Aunque existen tratamientos farmacológicos disponibles, es evidente el aumento de la resistencia desarrollada por el agente patógeno, por lo que la determinación de los mecanismos de resistencia de las cepas presentes en las áreas hospitalarias es importante, ya que permitiría plantear mejores esquemas de tratamiento.

Objetivo. Analizar la expresión de los genes ERG11, CDR1 y MDR1 en cepas de C. albicans aisladas de adultos mayores a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Santa Sofía de Manizales, Colombia.

Materiales y métodos. Se seleccionaron 29 muestras (21 resistentes y 8 sensibles) y se conformaron dos grupos de trabajo, uno de muestras con exposición al fluconazol y el otro sin esta. El ARN extraído se cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-qPCR).

Resultados. Se encontraron diferencias significativas en la expresión del gen MDR1 en el grupo de cepas de C. albicans resistentes. Dos de las cepas resistentes (104 y 62-2) expuestas al antifúngico presentaron valores muy elevados en la expresión de este gen. La expresión del ERG11 y del CDR1 no fue significativa en los grupos estudiados. Conclusión. El aumento de sobreexpresión del gen MDR1 indica que este puede ser el responsable de la resistencia; sin embargo, algunas cepas resistentes no sobreexpresaron los genes analizados, lo que indica que puede haber otros genes involucrados en la resistencia de las cepas estudiadas.

Adherencia farmacológica de pacientes con diabetes mellitus en un programa de nefroprotección: una responsabilidad compartida.

Trejo-Bastidas NX, Eraso-Paredes JJ, Contreras-Martínez HJ

Rev CES Med 2020;34(1): 3-13
http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/4815/pdf

Introducción: la diabetes mellitus tipo dos es una enfermedad crónica de gran impacto en salud pública; su mal control clínico está supeditado a la deficiente adherencia farmacológica. Los programas de nefroprotección intentan mejorar el control de esta enfermedad y una adecuada adherencia puede ser una estrategia.

El objetivo del estudio fue determinar los factores asociados con la adherencia farmacológica de pacientes con diabetes en el contexto de un programa de nefroprotección.

Materiales y métodos: estudio transversal analítico en 282 pacientes con diabetes mellitus tipo dos de un programa de nefroprotección en los municipios de Pasto y Túquerres en el año 2017, seleccionados mediante muestreo aleatorio, sistemático estratificado. La adherencia se midió con el test Morisky-Green. La información se obtuvo de bases de datos de las historias clínicas y mediante un cuestionario estructurado. Se efectuaron análisis descriptivo, bivariado y regresión logística binaria multivariada con fines explicativos. Las medidas de asociación fueron razones de prevalencia (RP).

Resultados: la mediana de la edad fue de 67 años, 33% fueron hombres y la proporción de adhe- rencia del 68%; los factores que se asociaron independientemente fueron, ser mujer RP: 1,25 (IC 95%: 1,02-4,07), hemoglobina glicosilada entre 6 y 6,9% RP: 1,66 (1,37-11,80), no uso de insulina RP: 1,36 (1,03-8,52), empleo de solo metformina RP: 1,76 (1,76-10,15) y consulta por medicina interna RP: 1,19 (1,19-4,78).

Conclusión: la adherencia farmacológica está influenciada por múltiples factores que no sólo dependen del paciente, sino que involucran también a los profesionales de salud, el tipo de medicación y su disponibilidad, además de asociarse con el control glucémico.

Entrevistas

"Véneto está controlando el coronavirus porque no ha seguido a la OMS"

Angel Villarino

El Confidencial, 7 de abril de 2020

https://www.elconfidencial.com/mundo/europa/2020-04-07/coronavirus-oms-italia-veneto-romagnani_2537147/

Fue uno de los primeros científicos en advertir el riesgo que corría Europa y ha tutelado el experimento más exitoso y uno de los más esclarecedores en la lucha contra el coronavirus

Sergio Romagnani ha visto muchas epidemias, pero dice que esta es la primera en la que él personalmente se considera un “objetivo”. “Soy consciente de la gravedad que tendría un contagio a mi edad. Nunca me he encontrado ante algo así. El VIH, por ejemplo, era muy grave, pero se solucionaba con medidas muy sencillas”, dice por teléfono desde su casa. Tiene 81 años, es profesor emérito de la Universidad de Florencia, una eminencia en el campo de la inmunología y la medicina interna, y uno de los 30 científicos italianos más citados. Estos días anda tan atareado que para entrevistarlo hemos tenido que localizar a su hija.

Romagnani empezó a alertar a la opinión pública toscana antes de que casi nadie se tomase el problema en serio en Europa y ha sido precisamente uno de sus discípulos, Andrea Crisanti, de la Universidad de Padova, quien está consiguiendo el que quizá sea el primer retroceso del Covid-19 en territorio europeo: la 'batalla' de Véneto. Allí, el virus brotó con violencia, pero se bate en retirada tras una serie de medidas que otros territorios no supieron adoptar a tiempo.

Si Lombardía (Milán/Bérgamo) es la cruz de la moneda, Véneto (Pádova/Venecia) es la cara. En el último recuento oficial, Véneto registraba 662 muertos y 11.000 casos confirmados. Mientras, Lombardía, superaba los 9.200 fallecidos y roza los 52.000 casos. ¿La clave? Con cifras tan dispares, las dos han realizado casi el mismo número de tests.

PREGUNTA. En la localidad de Vò Euganeo (Véneto, norte de Italia) se produjo uno de los primeros brotes. Decidieron hacer test a toda la población, a los 3.500 habitantes, y aislar a todos los positivos, incluidos los asintomáticos. Y la epidemia se frenó en seco, al revés de lo que ocurrió en Lombardía... o en Madrid.

RESPUESTA. Vò es una localidad en la que había una situación muy parecida a la de Codogno (Lombardía). De hecho, había habido contactos entre los dos pueblos, que están muy cerca aunque pertenecen a regiones distintas. E igual que en Codogno, Vò se convirtió en 'zona roja' desde el principio y se cerró completamente a la población. La diferencia es que aquí entró en juego mi discípulo, Andrea Crisanti, con quien he hablado mucho estos días. Aconsejadas por él, las autoridades decidieron hacer test a todos los habitantes del pueblo.

P. ¿Y cuál fue el resultado?

R. El resultado se obtuvo sobre una muestra muy pequeña, pero aun así es muy revelador. Un total de 58 personas dieron positivo en los test realizados entre el 22 y el 25 de febrero y, de todos ellos, 33 eran totalmente asintomáticos. De los menores de 50, la mayoría lo eran. Establecimos la hipótesis de que entre el 50% y el 70% de los infectados no estarían desarrollando síntomas, que recogieron los periódicos italianos. Y lo más importante: 10 días después solo dieron positivo 19 de los asintomáticos y 10 de los que tenían síntomas.

P. Un estudio posterior, en China, incide en que alrededor del 80% de los contagios lo provocan infectados no detectados, entre ellos asintomáticos.

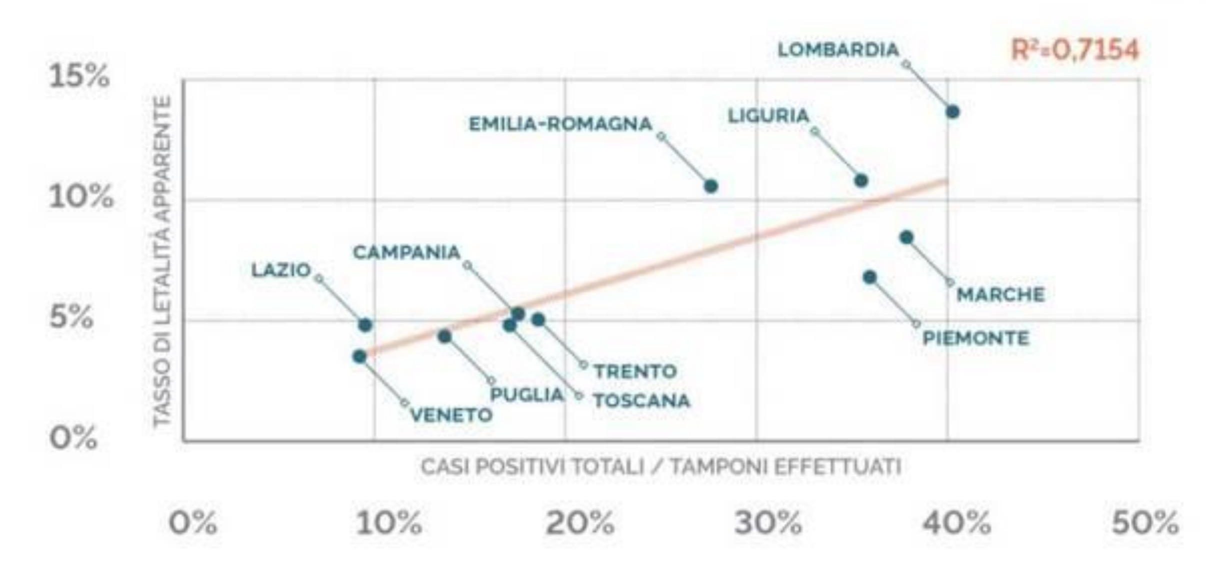
R. Claro, porque son muchos y son una fuente formidable de contagio. Por eso hay que aislarlos inmediatamente. La mayoría eran personas jóvenes y sanas. Pero lo más interesante de todo es que cuando los contagiados asintomáticos fueron aislados en Vò, el porcentaje de enfermos disminuyó de golpe del 3,2% al 0,3%. ¡Más de 10 veces! Llegamos a la conclusión de que la circulación del virus alrededor de una misma persona, aunque ya esté infectada, agrava su patología.

P. Antes de seguir con eso, me queda una duda, ¿los asintomáticos no presentaron síntomas después del primer test, no?

R. No, no. Ya le digo que a los 10 días les volvieron a hacer el test y ya más de la mitad dieron negativo. Creo que en todo el brote allí solo ha muerto una persona. ¡Compárelo con Codogno, donde ha habido tantísimas víctimas! La impresión de Crisanti, que comparto, es que quizá fue el aislamiento de los asintomáticos positivos lo que frenó la epidemia. Es una hipótesis, pero creemos que cuando el virus circula muchas veces por el mismo ambiente, potencia su acción.

P. Eso explicaría por qué el personal sanitario ha sufrido la enfermedad más que otros colectivos, no solo por riesgo de contagio sino por evolución de la patología.

R. Los pacientes de Vò que desarrollaron una enfermedad grave eran ancianos que vivían en comunidad, mientras que aquellos que aislamos tuvieron una evolución mucho menos grave. Creemos que la exposición repetida lo agrava todo. Es como si las insignificantes mutaciones que el virus va sufriendo lo hiciesen mucho más peligroso para aquellos que están expuestos continuamente a su presencia.





Relación entre test y letalidad aparente. (Pinche para ampliar el gráfico)

P. Imagino que está al tanto de la evolución del Covid-19 en España.

R. Lo sigo por las noticias. Yo creo que en Madrid está ocurriendo lo mismo que en Lombardía. En Lombardía no han hecho test a los asintomáticos, solo a los que tienen ya síntomas. Y no han querido llevar mascarillas. Dos enormes errores estratégicos, que son los que han desatado la tragedia. Lombardía está como Madrid, ya lo sabe: tenemos muchas personas en terapia intensiva.

P. En las residencias de ancianos españolas la situación está siendo infernal. ¿En Italia?

R. Es que son un incubador trágico del virus. Lo hemos visto también aquí: se ponen todos los ancianos enfermos. ¿Por qué? Porque no hicieron test al personal que trabaja allí, a quienes los cuidan, que son en muchos casos asintomáticos y son los que han llevado el virus a los ancianos. Es gente que hacía una vida normal, entraba allí, infectaba a los viejos y se desataba el fin del mundo. Aquí tenemos residencias donde se ha infectado hasta el 50 y el 80% de la gente. La única manera de frenarlo es hacer test a todo el personal que trabaja allí y sacar inmediatamente a los que den positivo. Si no lo hacemos, seguirán muriendo.

P. Entiendo que otra cosa que se ha hecho muy bien en Véneto es evitar la hospitalización de todos los pacientes con síntomas. Mantenerlos alejados.

R. El virus es muy peligroso en ambientes cerrados donde hay muchas personas. Por eso hay que actuar enseguida en hospitales y ambulatorios médicos. El desastre de Bérgamo empezó precisamente en unas Urgencias, donde no se dieron cuenta de que había llegado un paciente con síntomas, que fue el que

infectó a los médicos, a las enfermeras, a todos los pacientes… El que pasaba por allí salía con el virus. Así explotó la epidemia en Bérgamo. Esa es la verdad.

P. Y en el Véneto se hizo distinto, ¿no?

R. En cuanto crearon la ‘zona roja’, aislaron a todos, también los asintomáticos… Paralizaron el brote. En el norte, en el área de Bergamo (Lombardía), hay grandes industrias que producen mucho. Se valoró distinto por motivos económicos quizá. Y ya ve el resultado… Al final hemos tenido que paralizar la nación entera por esos errores iniciales.

P. Usted dice que otro error fue aconsejar a la población no llevar mascarillas.

R. Eso ha sido un error enorme. ¡Enorme! Las mascarillas es obvio que no dan una protección al 100%, pero si las lleva todo el mundo baja muchísimo el riesgo de contagio. Cuando llegaron los médicos enviados por China, se quedaron estupefactos. Nos decían que si estábamos locos. Ellos es verdad que están acostumbrados a llevarlas por la contaminación, etcétera, pero no se podían creer que en Italia las autoridades recomendasen lo contrario.

P. ¿La gestión de los países asiáticos ha sido tan buena como se percibe desde aquí?

R. Muy buena. Mire, un lugar muy peligroso son los ascensores. Los chinos tienen pañuelos desinfectantes dentro como protección. ¡Y en Corea del Sur lo han hecho todavía mejor! Allí han hecho como en Vò, pero además usando medios tecnológicos para rastrear los teléfonos. Tienen el control de todos los positivos, saben adónde van, con quién han tenido contactos… e inmediatamente los aíslan. El 27 de enero, ¡el 27 de enero!, se reunieron los responsables de su centro de control de epidemias y en siete semanas tenían test para todos, adquiridos a la empresa más fiable. Han hecho cientos de miles de test. Como en Vò, pero a lo grande.

P. Al inicio de la epidemia, se cuestionaba el gasto económico de comprar y hacer tantísimos tests.

R. ¿Cuánto cuesta un test? ¿Una decena de euros? ¿Algo más? Lo digo porque tener en terapia intensiva a un paciente durante 20 días en Italia cuesta entre 50.000 y 60.000 euros.

P. Teniendo en cuenta cómo ha avanzado la epidemia, ¿deberíamos hacer test a toda la población?

R. Es imposible hacer test a todo un país, eso es imposible. Pero lo que se puede hacer es elegir a quién lo haces y no parar. Se tiene que empezar con las categorías que pueden ser vector de contagio por el trabajo que desarrollan. Médicos, enfermeros, personal sanitario, trabajadores de supermercados, agentes de policía, farmacéuticos, etcétera. A esos hay que hacerles test a todos.

P. Usted vio venir esto mucho antes que el resto. Está negro sobre blanco en los artículos publicados en la prensa toscana.

R. Soy profesor emérito, estoy prácticamente jubilado, pero he entendido la gravedad precozmente, muy precozmente. El gobernador de Toscana, que me conocía bien, me contactó y por eso empezaron a hacer test a los médicos aquí, a los enfermeros, etcétera. ¡En Lombardía no se los hacían ni a los médicos! ¡En los hospitales no se hacían a nadie! Lo peor es que seguían las recomendaciones de la OMS, que decía que había que hacer test solo a los que tenían síntomas.

P. Con las mascarillas también ha habido rectificación. ¿Ha fallado la OMS?

R. Ha sido desastroso, totalmente desastroso. Hasta hace 10 días, aquí seguían diciendo por televisión en mensajes oficiales que las mascarillas no servían para nada, que los test a los asintomáticos no servían para nada. Al final, Véneto está controlando el coronavirus por no seguir a la OMS. Ahora están cambiando el discurso y están diciendo lo que yo dejé escrito hace dos meses. Pero ahora llega tarde. Hacía falta hacerlo entonces para frenarlo.

P. ¿Cómo es posible que haya fallado tanto la OMS?

R. Nos hemos hecho esa pregunta nosotros también muchas veces estos días. Yo creo que fundamentalmente han fallado porque son burócratas que han hecho carrera dentro de oficinas, pero no han vivido la experiencia de campo, no han estado ni en los laboratorios manejando virus ni implicados en situaciones epidémicas en otros países. Los políticos se han dejado aconsejar por burócratas, en lugar de por expertos. Los políticos están siendo muy criticados, pero la verdad es que han tomado decisiones aconsejados por lo que les decían los técnicos.

P. ¿Alguna experiencia que haya tenido usted le ha permitido entender mejor que sus colegas lo que podía estar pasando?

R. Yo creo que me he preparado durante toda mi vida para entender este momento. Mi discípulo lo entendió incluso antes. Era un chaval genial en la universidad, se ha convertido en un investigador famoso en el campo de la malaria. Estaba trabajando en Londres, en el Imperial College, pero hemos tenido la suerte de que la Universidad de Padova lo trajese de vuelta a Italia. Ha sido la bendición del Véneto. Gracias a él, que es un verdadero experto, un virólogo, el gobernador del Véneto está frenando la epidemia.

P. ¿Por qué se han fiado más de él que de la OMS o del Gobierno central?

R. El gobernador del Véneto es de la Liga Norte, donde no tienen particular simpatía por el Gobierno central italiano. Así que ha hecho las cosas como le ha dado la gana, a su manera... Con la suerte de que ha dado con Crisanti.

P. Asumiendo que hemos perdido la oportunidad de hacerlo como se hizo en Véneto. ¿Qué podemos hacer ahora?

R. Buscar los anticuerpos del virus en la sangre es muy fácil. Y nos permitiría saber cuántas personas han tenido la infección. A partir de ahí, podríamos avanzar mucho en la investigación epidemiológica para saber dónde estamos. Luego se podría utilizar a las personas con anticuerpos para trabajar en lugares como residencias de ancianos, fábricas o donde hagan más falta.

Y tercero: podríamos utilizar el plasma de esas personas para curar a pacientes. Esta terapia ya se está utilizando y puede funcionar como una vacuna pasiva: anticuerpos metidos directamente a la sangre.

P. También permitiría saber cuánta gente ha pasado la enfermedad sin síntomas o con síntomas ligeros, claro.

R. Las cifras exactas no se van a conseguir. Los estudios de anticuerpos no detectan a todo el que lo ha pasado sin síntomas, solo a dos tercios. En cualquier caso... En el hospital de Florencia lo hemos hecho con todo el personal sanitario y hemos encontrado que en torno a un 5% de médicos y enfermeros había pasado ya la enfermedad sin síntomas. Eso a pesar de que es un hospital que no estaba en primera línea y donde no ha habido apenas pacientes con coronavirus.

P. Aquí mucha gente fantasea con la idea de que medio Madrid ha pasado ya el coronavirus.

R. En Italia pasa algo parecido. Pero ojo, porque yo creo que el porcentaje de población europea que lo ha pasado todavía no es muy grande. El virus tiene mucho margen todavía, muchos cuerpos que infectar, muchas vidas en riesgo.

P. Usted es de los que se metieron en cuarentena antes de que fuese obligatorio.

R. Llevo ya más de un mes. De todos modos, como profesor emérito, mi actividad no era tampoco muy intensa. Cuando empezó esta historia, ya llevaba tiempo evitando el contacto con gente. Ya había entendido lo que iba a pasar. Piense que tengo 40 años de experiencia, de investigación, y tengo amistad con los principales expertos. Anthony Fauci, el que está al frente en Estados Unidos, es buen amigo mío. Oiga, ¿le puedo hacer ahora yo a usted una pregunta?

P. Si, claro.

R. ¿Se ha hablado en España del partido Atalanta-Valencia?

P. Sí, se ha comentado que fue fuente de contagio importante, pero sobre todo para la gente de Bérgamo.

R. Es que fueron 40.000 de Bérgamo a Milán, todos juntos en el estadio. Y claro… Y eso que al aire libre es mucho menos peligroso, porque en ambientes cerrados el virus se queda en el aire durante un tiempo y puede inhalarse directamente.

P. ¿Si?

R. Aún no está del todo claro, pero parece que aunque no estés delante de la persona infectada, aunque no la veas, te puedes llegar a infectar en ambientes cerrados.

P. ¿Cómo se imagina la vida dentro de unos meses?

R. Seguro, seguro que ya no va a ser como antes. Habrá que ir con mascarillas todo el día, habrá que evitar las grandes concentraciones, habra que cancelar todo tipo de espectáculos deportivos, congresos, quedadas, discotecas, bares… Quizá los restaurantes se podrán volver a abrir distanciando mucho las mesas. En definitiva, la vida a partir de ahora será mucho más complicada y mucho menos bella.

P. ¿Confía en que se encuentre una vacuna?

R. Para que sea eficaz, hace falta mínimo un año. A ver si se consigue. Lo normal es que sí, seamos optimistas, porque las características del virus no son como las del VIH, por ejemplo. No entra en las células, sino que se pega a ellas y el anticuerpo lo localiza. Quizá no será una vacuna para toda la vida, pero entonces bastaría con una protección de año en año, como con la gripe. Pero nunca se sabe. Y luego es que la producción tendrá que ser gigantesca: todos los habitantes del planeta van a querer su dosis.

P. ¿Es difícil desde el punto de vista de la materia prima fabricar vacunas para todos?

R. No, eso no. El material no es un problema con la tecnología actual. Una vez has aislado el virus y encontrado la proteína útil a inyectar, se puede producir en cantidades ilimitadas. Pero es que somos muchos millones… Habrá que empezar con categorías especiales: ancianos, enfermos, etcétera.

P. Algo que sigue preocupando es que también mueren personas jóvenes.

R. Creo que se distorsiona un poco ese mensaje. En realidad, es muy, muy rara la muerte de personas jóvenes. Por debajo de los 20 años, creo que han muerto 10 en total, al menos en los países donde se sabe lo que está pasando. En África no tenemos ni idea de lo que puede estar sucediendo.

P. Como inmunólogo ¿qué teoría le convence más sobre lo selectiva que es en términos de edad la neumonía que provoca este virus?

R. Hay dos teorías. La primera dice que la respuesta tumultuosa y excesiva causada por el sistema inmunológico natural, una tormenta de citoquinas macrófagas que colapsan los pulmones... Una reacción excesiva en los pacientes más ancianos. Los niños de dos o tres años que tienen un sistema inmunológico muy poco eficaz, apenas formado, ni lo notan.

P. ¿Y la segunda teoría?

R. Se dice que una persona anciana ha tenido muchas infecciones de otros coronavirus a lo largo de su vida y ha acumulado una cantidad de anticuerpos tan grande que cuando se infecta con este virus nuevo, reacciona anegando los pulmones con esos anticuerpos… Ninguna de las dos teorías me convence, la verdad, yo los anticuerpos los he conocido siempre como armas protectoras.

P. ¿Entonces? ¿Sigue siendo un misterio?

R. Sí, creo que estas hipótesis son precipitadas. Estamos todavía en la fase del misterio. Esto es un enorme misterio y, como le decía, yo llevo toda la vida preparándome para ello.

Innovación

Medicamentos aprobados por la FDA en 2019: los medicamentos especializados siguen liderando el paquete
(The year in drug approvals: Specialty still leads the pack)
Marie Rosenthal
Pharmacy Practice News, 19 de diciembre de 2019
https://www.pharmacypracticenews.com/Policy/Article/12-19/The-Year-in-Drug-Approvals-Specialty-Still-Leads-the-Pack/56748
Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos traducido solo las tendencias en el tipo de productos que está aprobando la FDA.

Hasta noviembre de 2019, la FDA había aprobado 41 medicamentos nuevos, ocho productos biológicos y nueve biosimilares, lo que está muy por debajo del récord de 2018, cuando aprobó 59 medicamentos nuevos, seis biológicos y siete biosimilares.

La mayoría eran medicamentos especializados. Cuando Pharmacy Practice News salió a la prensa a mediados de noviembre, 29 eran medicamentos especializados, y se esperaba que en diciembre se aprobaran otros tres.

Muchos de los medicamentos de grandes ventas, con ventas anuales superiores a US$1.000 millones, son medicamentos especializados, explicó Aimee K. Tharaldson, farmacéutica clínica senior para terapias emergentes en Express Scripts. “Son medicamentos que se usan para tratar afecciones crónicas complejas. Pueden requerir monitoreo adicional, capacitación del paciente o asistencia para adherirse al tratamiento. Muchos de estos solo están disponibles en una red limitada de farmacias especializadas, y pueden incluir requisitos especiales de manejo o administración”, dijo a AMCP Nexus en 2019.

Una tendencia clave en el mercado de las especialidades es que algunos productos biológicos de gran éxito están fuera de patente. A medida que se aprueban y comercializan los biosimilares, la competencia debería generar presión para bajar los precios, señaló.

La FDA ha aprobado 25 biosimilares para nueve productos biológicos, pero solo se han comercializado 10 biosimilares, muchos este año. Según el Dr. Tharaldson, los farmacéuticos ya están viendo reducciones de precios.

Los precios de los biosimilares de Neupogen (filgrastim, Amgen) - Zarxio (filgrastim-sndz, Sandoz) y Nivestym (filgrastim-aafi, Pfizer) - son alrededor del 17% y 34%, respectivamente, más baratos que el producto de referencia. En julio se comercializaron los biosimilares de dos medicamentos contra el cáncer, Avastin (bevacizumab, Genentech) y Herceptin (trastuzumab, Genentech), y su precio era un 15% inferior al de los productos de referencia. Retacrit (epoetin alfa-epbx, Pfizer), un biosimilar de Epogen (epoetin alfa, Amgen) y Procrit (epoetin alfa, Janssen), al venderse con un 11% descuento, captó el 22% del mercado en solo un año; y dos biosimilares de Neulasta (pegfilgrastim, Amgen) —Fulphila (pegfilgrastim-jmdb, Mylan) y Udenyca (pegfilgrastim-cbqv, Coherus) - han capturado alrededor del 18% del mercado y cuestan alrededor del 25% menos que el producto de referencia.

"La promesa de los productos biosimilares e intercambiables de mejorar el acceso a terapias importantes es excelente, y la FDA continuará haciendo todo lo posible para facilitar la competencia en esta área", dijo Sarah Yim, directora interina de la Oficina de biológicos terapéuticos y biosimilares de la FDA en una declaración reciente.

Aumentan los genéricos
Los biosimilares no son los únicos medicamentos que enfrentan mayor competencia. Varios medicamentos especializados no biológicos también están perdiendo sus patentes, y las versiones genéricas de estos agentes deberían hacer bajar los precios. Once medicamentos especializados perdieron exclusividad en 2019, y 16 perderán exclusividad en el 2020, dijo el Dr. Tharaldson. Según Iqvia, hasta 2023, las especialidades que pierdan su exclusividad en el mercado crearán una oportunidad de US$96.000 millones para medicamentos biosimilares y genéricos.

Nexletol (ácido bempedoico), un nuevo medicamento para para reducir el colesterol ¿un beneficio desconocido? *(New Cholesterol Lowering Drug - Unknown Benefit?)*
Larry Sasich
Enviado a e-drug, 25 de febrero de 2010
Traducido por Salud y Fármacos

La FDA aprobó un nuevo medicamento para reducir el colesterol, el Nexletol (ácido bempedoico) en febrero de 2020, con una advertencia en la etiqueta/ficha técnica del producto: 'Limitaciones de uso; No se ha determinado el efecto de Nexletol sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular'.

En particular, en la sección de información para el paciente de la etiqueta/ficha técnica, posiblemente por primera vez, se incluye información sobre la eficacia conocida de un medicamento que debería conocer el público: 'No se sabe si Nexletol puede disminuir los problemas relacionados con la hipercolesterolemia, como ataques cardíacos, derrames cerebrales, muerte u otros problemas cardíacos".

También se desconoce si los resultados pueden ser peores para los pacientes cuando se agrega Nexletol a su tratamiento habitual para reducir el colesterol.

La información de la FDA advierte sobre la posibilidad de que el medicamento ocasione gota y ruptura de tendones. Existe la posibilidad de otras reacciones adversas (efectos secundarios) y debe consultar los materiales de la FDA antes de tomar Nexletol.

Gota
'El ácido úrico elevado en sangre puede provocar el desarrollo de gota. Se notificó gota en el 1,5% de los pacientes tratados con Nexletol y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo".

La gota se caracteriza por ataques repentinos y severos de dolor, hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad en las articulaciones, a menudo la articulación de la base del dedo gordo del pie.

Ruptura de tendón

'Nexletol se asocia con un mayor riesgo de rotura o lesión del tendón. Durante los ensayos clínicos, la ruptura del tendón ocurrió en el 0,5% de los pacientes tratados con Nexletol versus el 0% de los pacientes tratados con placebo, e involucró el manguito de los rotadores (el hombro), el tendón del bíceps o el tendón de Aquiles. La ruptura del tendón ocurrió semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento con Nexletol. La ruptura del tendón puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides o fluoroquinolonas, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con trastornos previos del tendón.

'Deje de tomar Nexletol de inmediato y busque ayuda médica rápidamente si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de una ruptura del tendón:

- escucha o siente un chasquido o estallido en un área del tendón
- le salen moretones justo después de una lesión alrededor del tendón
- es incapaz de mover el área afectada o de poner peso sobre el área afectada

La FDA, al compartir la información de seguridad y eficacia aprobada por la agencia en su conjunto, brinda la oportunidad de que el público tome decisiones informadas sobre tomar o continuar tomando un medicamento. Esta es una práctica que la agencia podría expandir y continuar en el futuro.

Siempre se debe recomendar a los pacientes que lean la información de medicamentos aprobada por la FDA.

Para medicamentos como Nexletol, cuyos beneficios son desconocidos, si los hay, y existe la posibilidad de daños graves, se debe recomendar a los pacientes que esperen de cinco a siete años antes de tomar un nuevo medicamento.

The source for this article is from US FDA approved information available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf

Nota de Salud y Fármacos. La información que comparte el Dr. Sasich en esta nota ejemplifica como la FDA está aprobando los medicamentos hoy en día, con poca evidencia de beneficios y a pesar de acarrear eventos adversos importantes. Transferir la responsabilidad de tomar decisiones técnicas a pacientes que carecen del conocimiento básico para interpretar adecuadamente la información existente es una irresponsabilidad. La FDA no debiera haber aprobado ese medicamento, y como dice el Dr. Sasich conviene evitar su consumo hasta tener más información. Las agencias reguladoras de otros países, para proteger a su población, deben empezar a cuestionar las decisiones regulatorias que toma la FDA.

Pequeñas tácticas para contrarrestar la influencia de Big Pharma en la sobremedicación *(Small' tactics to counter Big Pharma's influence on medication overload)*
Shannon Brownlee, Judith Garber
Statnews, 28 de enero de 2020
https://www.statnews.com/2020/01/28/medication-overload-countered-by-individual-tactics/
Traducido por Salud y Fármacos

En Washington, D.C. el dinero habla, y ningún sector de la economía habla más que la industria farmacéutica y biotecnológica. Su flujo de dinero en efectivo ha fomentado una epidemia de sobremedicación.

Durante los últimos cinco años, la industria farmacéutica ha gastado alrededor de US$1.200 millones en cabildeo a los legisladores federales, mucho más que cualquier otra industria. La industria tiene muchísima influencia en la política pública y, en los últimos meses ha dedicado una gran parte de su esfuerzo a obstaculizar los esfuerzos legislativos para reducir los precios de los medicamentos.

Además de mantener los precios altos, la industria ha protegido su libertad para promover sus productos. Entre la década de 1970 y 1990 se emitieron una serie de fallos de la Corte Suprema que abrieron las compuertas a los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor, tanto en los medios impresos y televisivos.

Esos anuncios, junto con la propaganda dirigida a los médicos, en forma de visitas de representantes de medicamentos, muestras gratuitas, almuerzos gratuitos, educación continua y más, han generado una cultura de prescripción en la que tanto los pacientes como los médicos confían en que las píldoras curen todas las enfermedades. Gracias en parte a esta norma cultural, casi la mitad de los estadounidenses mayores de 65 años toman al menos cinco medicamentos al día, y casi el 20% más de 10.

Este no es un problema menor. En el informe Medication Overload: America's Other Drug Problem "Sobremedicalización: el otro problema de Estados Unidos con las otras drogas" (en inglés la palabra 'drug' se usa tanto para medicamentos como para estupefacientes), publicado el año pasado por el Instituto Lown, estimamos que en EE UU uno de cada cinco adultos mayores, es decir, 10 millones de personas, experimentaron un evento adverso a los medicamentos en 2018 (http://www.lowninstitute.org/pills). Más de un cuarto de millón de pacientes fueron hospitalizados por una reacción a la medicación. Durante la próxima década, se puede esperar que los eventos adversos a los medicamentos causen 4,6 millones de hospitalizaciones de adultos mayores, 74 millones de visitas ambulatorias y casi 150.000 muertes prematuras.

Para abordar la epidemia de sobremedicalización, trabajamos con un grupo de expertos en el uso de medicamentos para desarrollar un plan de acción nacional, que lanzamos hoy. En este plan, la poderosa influencia ejercida por el marketing de la industria surgió una y otra vez como el impulsor clave de la sobreprescripción.

La industria farmacéutica gasta US$26.000 millones al año en el marketing dirigido a médicos y pacientes porque es una

estrategia que funciona. Es más probable que los médicos receten los medicamentos que reciben como muestras gratuitas; los almuerzos gratis duplican la probabilidad de que los médicos receten un medicamento de marca en lugar de un genérico; las visitas de representantes de ventas aumentan la prescripción del medicamento de la empresa; y cuando los pacientes "preguntan a su médico" sobre un medicamento, algo que muchos anuncios recomiendan hacer, es más probable que los médicos lo receten.

El camino hacia la regulación de ese marketing está plagado de obstáculos. A pesar del apoyo de muchos médicos y de la Asociación Médica Americana, los esfuerzos recientes de los miembros del Congreso para prohibir o limitar los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor se han visto obstaculizados por el cabildeo de la industria. Dos proyectos de ley presentados en 2019, uno para prohibir anuncios durante los tres primeros años tras la aprobación de un nuevo medicamento y otro para eliminar la deducción de impuestos por el gasto en anuncios de medicamentos, no han avanzado. Incluso a nivel local, una propuesta del consejo municipal de Filadelfia de 2019 para regular a los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas fue anulada en medio de una fuerte presión de la industria.

El inmenso poder político de la industria farmacéutica impide los cambios, pero eso no significa que el cambio sea imposible. Los legisladores federales y locales deben continuar proponiendo legislación para prohibir la propaganda farmacéutica dirigida al consumidor, o al menos regularla para que la información que se presente sea más equilibrada. Mientras tanto, los médicos, pacientes y formuladores de políticas deben buscar otras vías para reducir la influencia de la industria farmacéutica. Aquí hay cinco estrategias posibles:

• Negarse a ver visitadores médicos. Los médicos pueden adoptar en sus propias consultas políticas que los mantengan aislados de la industria, negándose a aceptar alimentos, obsequios, muestras gratuitas y las visitas de los visitadores médicos. Estos médicos deben presumir de no tener contacto con las farmacéuticas e invitar a otros médicos y pacientes a entablar conversación sobre por qué tomaron esta decisión.

• Abogar por instalaciones libres de la influencia de la industria farmacéutica. Las instituciones de atención médica también pueden liberarse de la influencia de la industria farmacéutica y prohibir o limitar el acceso de los visitadores médicos al hospital o a la clínica. Muchos centros médicos académicos han limitado el acceso, lo que ha disminuido las recetas de los medicamentos promovidos por la industria y mejorado la prescripción. Los centros médicos académicos instituyeron estas políticas, en parte, como respuesta a la presión de la Asociación Americana de Estudiantes de Medicina. Los médicos de otros hospitales o clínicas deben unirse de manera similar y exigir entornos de trabajo sin representantes de la industria, por el bien de sus pacientes.

• Elija clínicos que no estén influenciados por las farmacéuticas. Los pacientes deberían poder elegir a los médicos que no están influenciados por la industria. Aquellos que quieran ejercer esta opción deben tener en cuenta si el médico acepta obsequios de las farmacéuticas y cuánto reciben. Los pacientes estadounidenses pueden encontrar esta información en la base de datos de Open Payments, administrada por los Centros de los Servicios de Medicare y Medicaid, aunque no incluye información sobre si los médicos aceptan muestras gratuitas. La aceptación de muestras debe incorporarse a Open Payments y otras bases de datos similares, como "Dollars For Docs" de ProPublica, para facilitar que los pacientes puedan identificar a los médicos que no mantienen relaciones con la industria.

• Regular las muestras de medicamentos. Las regulaciones actuales facilitan que los prescriptores acepten muestras de medicamentos porque los requisitos para almacenar y dispensar muestras son laxos. A las clínicas se les permite mantener las muestras de medicamentos en un "armario de muestras", que a menudo se convierte en un montón desorganizado de frascos de pastillas que permanecen en el armario mucho más allá de sus fechas de vencimiento. Si los médicos para gestionar las muestras tuvieran que cumplir con las prácticas seguras de almacenamiento de medicamentos y supieran que se harían cumplir las normas, podrían reconsiderar si vale la pena aceptar muestras gratuitas para sus prácticas y sus pacientes.

• Proveer acceso a información independiente sobre los beneficios y riesgos de los medicamentos, que a ser posible incluya las probabilidades que tiene un paciente de verse beneficiado o perjudicado por un medicamento.

El poder político de Big Pharma es formidable, pero los pacientes, los médicos y las instituciones de atención médica tienen muchas formas de tomar el asunto en sus propias manos y reducir la sobremedicación.

Prescripción

Cambios en la práctica clínica a partir de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados
Salud y Fármacos, 9 de abril de 2020

Los ensayos clínicos aleatorizados pueden identificar intervenciones clínicas que no son mejores que las anteriores, que no inefectivas o que son igual de efectivas que las anteriores, pero más caras. Herrera et al [1] analizaron 3.017 ensayos clínicos publicados en tres revistas médicas de alto impacto: en The Lancet y The Journal of the American Medical Association (JAMA) entre 2003 y 2017; y en The New England Journal of Medicine (NEJM) entre 2011 y 2017. Identificaron 415 ensayos (14%) que podían indicar cambios en la práctica médica, pero después de analizar las revisiones sistemáticas de la literatura sobre los temas correspondientes excluyeron a 19.

Encontraron revisiones sistemáticas para 396 de los ensayos que proponían cambios en la práctica médica: para 209 (53%) las revisiones sistemáticas confirmaron que había que cambiar la práctica médica, para 109 (28%) la revisión sistemática no fue concluyente, y para 78 casos no se logró identificar ninguna revisión sistemática.

El 92% de estos ensayos se habían hecho en países de altos ingresos. Las áreas terapéuticas más afectadas fueron: la cardiología (20%), seguido de medicina preventiva (12%) y de medicina de urgencias (11%). Las intervenciones más frecuentes se relacionaron con medicamentos (33%), seguida de los procedimientos (20%), vitaminas y suplementos (13%), dispositivos (9%) e intervenciones sistémicas (8%).

Estas intervenciones se suman a las 146 que también significaron cambios en la práctica médica y se publicaron entre 2001-2010 [2]. Ambos artículos son de libre acceso y se pueden obtener en los enlaces que aparecen en la bibliografía, donde podrá acceder a toda la información analizada. Los autores advierten que es importante realizar ensayos clínicos tanto para intervenciones innovadoras como para las que se han incorporado en la práctica habitual. Afirman que cuando se aceptan ciertas prácticas clínicas sin evidencia de su eficacia, y posteriormente se descubre que pueden ser dañinas o que hay otras más eficaces es muy difícil lograr que se abandonen esas prácticas, por lo que antes de adoptar nuevas intervenciones hay que exigir que se apoyen en evidencia de calidad.

Referencia

1. Herrera-Pérez D, Haslam A, Crain T, et al. A comprehensive review of randomized clinical trials in three medical journals reveals 396 medical reversals. Elife. 2019;8:e45183. Published 2019 Jun 11. doi:10.7554/eLife.45183 https://elifesciences.org/articles/45183
2. Prasad, Vinay et al. A Decade of Reversal: An Analysis of 146 Contradicted Medical Practices. Mayo Clinic Proceedings, Volume 88, Issue 8, 790 – 798 https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00405-9/fulltext

EMA publica recomendaciones sobre el uso compasivo de Remdesivir

Sandra Pulido
El Global, 6 de abril de 2020
https://elglobal.es/industria/la-ema-publica-recomendaciones-sobre-el-uso-compasivo-de-remdesivir/

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha ofrecido recomendaciones sobre el uso compasivo de remdesivir (Gilead) en el tratamiento del Covid-19 (Ver https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf).

Los estudios in-vitro han demostrado que el antiviral es eficaz en el SARS-CoV-2, así como en los otros coronavirus; SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente, varios países de Europa, incluido España, han comenzado los ensayos clínicos con remdesivir en pacientes con Covid-19. El objetivo es estudiar el beneficio de esta terapia en aquellos que han desarrollado enfermedad respiratoria grave o moderada.

En este caso, Estonia, Grecia, los Países Bajos y Rumanía solicitaron la opinión del CHMP sobre las condiciones bajo las cuales se puede administrar remdesivir a través de un uso compasivo.

Restringido al uso hospitalario

La EMA expone que la administración de este fármaco debe estar restringido exclusivamente al uso hospilario. Asimismo, toda nueva información que tenga un impacto directo en el uso del remedesivir debe ser comunicada inmediatamente al CHMP. De la misma forma, la compañía farmacéutica deberá presentar cada 6 meses un informe de actualización periódica de seguridad de la terapia.

Pacientes con ventilación mécanica

Remdesivir está indicado para el tratamiento de adultos con enfermedad por Covid-19 que requieran ventilación mecánica invasiva. Los pacientes deben tener más de 12 años y presentar una función renal adecuada. Serán excluidos aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a algunos de los principios activos descritos en el fármaco, con evidencia de fallo multiorgánico o que formen parte de un ensayo clínico para Covid-19.

Riesgo/beneficio

Los pacientes positivos que desarrollan insuficiencia respiratoria grave presentan un riego de fallecimiento del 50%. La suposición de que remdesivir puede ser eficaz se basa principalmente en las pruebas llevadas a cabo en modelos animales con SARS-Cov y MERS-Cov. La administración antes o un día después de la infección experimental demostró una mayor eficacia clínica y virológica que la terapia con lopinavir / ritonavir con o sin interferón beta.

Estos resultados se unen a los datos de laboratorio in vitro que indican que los tres coronaviirus son susceptibles a remdesivir con valores de CE50 inferiores a 1 µM (= aproximadamente 0.6 ug / mL).

Sin embargo, actualmente no hay datos de eficacia clínica para respaldar el uso de remdesivir. Por su parte, las investigaciones sí han detectado la hepatotoxicidad como un riesgo clínicamente identificado y el cual debe ser monitoreado.

Finalmente, la EMA destaca que, debido a la situación epidemiológica actual, las estimaciones apuntan a la generación rápida de nuevos datos en el contexto de los ensayos clínicos en curso y planificados.

El presidente del CHMO, Harald Enzmann, ha señalado que "los ensayos clínicos siguen siendo el estándar de oro para la recopilación de datos sólidos sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos en investigación, pero el CHMP reconoce la necesidad de un enfoque armonizado para el uso compasivo en la UE de remdesivir en pacientes que no son elegibles para su inclusión en ensayos clínicos ".

5 medicamentos de uso frecuente que Ud. debería considerar desprescribir *(5 common drugs you should consider deprescribing)*

John Murphy
MDLinx, 10 de febrero de 2020
https://www.mdlinx.com/internal-medicine/article/5982
Traducido por Salud y Fármacos

Los médicos aprenden bastante sobre la prescripción de medicamentos, pero no tanto sobre cómo desprescribirlos.

Consecuentemente, muchos pacientes terminan con numerosos medicamentos, algunos de los cuales ya no necesitan.

El médico prescribe el medicamento al paciente
Los médicos piensan y se esfuerzan en recetar medicamentos, pero quizás no piensan ni se esfuerzan tanto en deprescribirlos.

"Casi la mitad de los adultos mayores toman cinco o más medicamentos, y hasta una de cada cinco de estas recetas es potencialmente inapropiada", escribieron dos farmacéuticos en una editorial en el American Family Physician.

"La polifarmacia es un desafío clínico porque el sistema de salud está orientado a iniciar el tratamiento con medicamentos, no a reducirlos o detenerlos, y las guías generalmente incluyen recomendaciones para iniciar medicamentos, pero no para dejar de usarlos", escribieron.

Así como hay una ciencia para recetar medicamentos, hay también y una ciencia complementaria para deprescribirlos. Con eso en mente, aquí hay cinco medicamentos que los médicos pueden considerar deprescribir, con el objetivo, claro, de que la terapia sea individualizada.

Inhibidores de la bomba de protones
Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se recetan con mucha frecuencia, rara vez se desprescriben y con frecuencia se compran sin receta médica. Se usan con frecuencia sin indicación médica y durante mucho más tiempo del necesario. La indicación general es de solo dos semanas, no a largo plazo. Aunque tradicionalmente los IBP se habían considerado seguros, posteriormente se han relacionado con eventos adversos graves, como enfermedades cardiovasculares (ECV), neumonía, fracturas osteoporóticas, infecciones por *Clostridioides difficile*, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, demencia, cáncer gastrointestinal superior y muerte.

"Dado que hay millones de personas que toman IBP regularmente, esto se traduce en un exceso de miles de muertes anuales", dijo el nefrólogo Ziyad Al-Aly, del Centro de Epidemiología Clínica, Departamento de Asuntos de Veteranos Sistema de Atención Médica de St. Louis, St. Louis, MO, cuyo equipo de investigación relacionó los IBP con una mayor mortalidad.

"Nuestro estudio sugiere la necesidad de evitar los IBP cuando no son médicamente necesarios", agregó. "Para aquellos que tienen una necesidad médica, el uso de IBP debe limitarse a la dosis efectiva más baja y durante el periodo de tiempo más corto posible".

Estatinas
Las estatinas se encuentran entre los medicamentos que se recetan con mayor frecuencia, más de 35 millones de estadounidenses los toman. Se estima que dos tercios de estos pacientes toman estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV).

Todos estos millones de personas ¿realmente necesitan tomar este medicamento? Es un tema muy debatido.

El año pasado, los autores de un análisis de revisiones sistemáticas investigaron la relación entre tomar estatinas y el riesgo futuro de ECV. Llegaron a la conclusión de que había pruebas limitadas sobre la efectividad del uso de estatinas para la prevención primaria de ECV.

En un estudio relacionado, los mismos investigadores encontraron que el número que hay que tratar para prevenir un evento vascular grave era de 400 pacientes de bajo riesgo en comparación con ≤ 25 pacientes de muy alto riesgo.

"Uno tendría que preguntarse si algunos pacientes, en los que el consumo de estatinas solo logrará reducciones muy pequeñas en el riesgo ECV, aceptarían tomar este medicamento si estuvieran plenamente informados", dijo el autor principal de los estudios.

Los médicos, al decidir si deben o no recetar estatinas, deben considerar el riesgo inicial de cada individuo, la reducción del riesgo absoluto y si la reducción del riesgo justifica los daños potenciales de tomar un medicamento diario de por vida, recomendaron los autores.

Antibióticos
Casi todos los médicos estarían de acuerdo en que la prescripción excesiva de antibióticos es un problema y, sin embargo, se sigue haciendo. Según los Centros para el Control de Enfermedad (Centers for Disease Control CDC), de los 154 millones de recetas de antibióticos que se escriben anualmente en entornos ambulatorios de EE UU, al menos el 30% son innecesarias. Del mismo modo, entre el 20% y el 50% de los antibióticos recetados en los hospitales de agudos de EE UU son innecesarios o inapropiados.

Según la FDA, más del 70% de las bacterias responsables de los 2 millones de infecciones adquiridas anualmente en los hospitales de EE UU son resistentes a al menos un antibiótico de uso frecuente.

Más allá de la resistencia a los antibióticos, los riesgos del uso o la prescripción excesiva de antibióticos incluyen el agravamiento de la enfermedad, una mayor duración de la enfermedad, complicaciones de salud, efectos adversos, el riesgo de mortalidad, los costos de atención médica, la rehospitalización y el tratamiento médico de problemas de salud que podría haberse autolimitado

Fármacos antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva
Los antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva no son especialmente efectivos. También tienen una alta tasa de efectos adversos. A consecuencia de estos dos factores, los pacientes suelen descontinuar estos medicamentos (o desean descontinuarlos).

"Según los informes publicados, una razón importante por la que los pacientes no reiniciaron el tratamiento fue que no experimentaron mejoría", escribió el farmacéutico Seema Gadhia en The Pharmaceutical Journal.

En términos de eficacia, los antimuscarínicos restauraron la continencia en solo alrededor del 10% de los pacientes, informaron los investigadores en una revisión sistemática publicada en Annals of Internal Medicine. Por ejemplo, en los

análisis agrupados, se restableció la continencia en el 8,5% de los pacientes que tomaron tolterodina (Detrol), el 10,7% de los que tomaron solifenacina (Vesicare), el 11,4% de los que tomaron oxibutinina (Ditropan), el 11,4% de los que tomaron trospio (Sanctura) y el 13,0% de los tratados con fesoterodina (Toviaz)

Estas tasas de eficacia relativamente bajas obligan a un número excepcionalmente alto de pacientes a suspender los antimuscarínicos.

Los antimuscarínicos también conllevan un alto riesgo de efectos adversos que limitan su tolerabilidad. Los efectos adversos más frecuentes incluyen sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, somnolencia y mareos. El uso a largo plazo de antimuscarínicos también se ha asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y mortalidad en adultos mayores.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas y los medicamentos relacionados con "Z", como el zolpidem (Ambien), la eszopiclona (Lunesta) y el zaleplon (Sonata), son hipnóticos sedantes que se suelen recetar para tratar la ansiedad, los trastornos del estado de ánimo, la depresión y el insomnio, así como las convulsiones. De hecho, se recetan con mucha frecuencia: según un cálculo, más del 5% de los adultos estadounidenses toman benzodiacepinas. (Un cálculo más reciente coloca su uso en más del 12%). Y el uso de benzodiacepinas está creciendo, entre 2003 y 2015 sus tasas de prescripción casi se duplicaron, un patrón similar al de los opioides.

El uso indebido de las benzodiacepinas también es frecuente, ya que 5,3 millones de estadounidenses usan las benzodiacepinas en forma distinta a como les han sido prescritas. El mal uso incluye tomar los medicamentos sin receta, tomar dosis más altas a las recetadas y tomarlos con mayor frecuencia o por más tiempo de lo recetado. En cuanto a esto último, las benzodiacepinas se deben usar durante menos de 14 días, pero es frecuente su uso crónico (más de 120 días). Esto es particularmente cierto entre los adultos mayores (de 60 a 80 años) tratados con benzodiacepinas, entre los cuales el 31,4% tomaba el medicamento a largo plazo. La mayoría de las recetas de benzodiacepinas utilizadas a largo plazo fueron escritas por prescriptores no psiquiatras.

Lamentablemente, las sobredosis y las muertes asociadas con las benzodiacepinas también son frecuentes, y el número de muertes relacionadas con las benzodiacepinas aumentó de 135 en 1999 a 11.500 en 2017. De hecho, en 2013, casi un tercio (31%) de las sobredosis fatales de medicamentos involucraron a las benzodiacepinas.

Peor aún, el uso indebido de benzodiazepinas está fuertemente asociado con el uso indebido y el abuso de los opioides de venta con receta, ya que un tercio de las sobredosis relacionadas con los opioides y una quinta parte de las muertes relacionadas con los opioides también involucran a las benzodiacepinas.

"Los riesgos de las benzodiacepinas han atraído mucha menos atención que los de los opioides", escribió Keith Humphreys, PhD, profesor y director de la sección de Política de Salud Mental del Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento de la Universidad de Stanford, Stanford, CA, en un artículo publicado en el Washington Post.

El Dr. Humphreys agregó que "muchas organizaciones de servicios de salud, médicos y pacientes desconocen el problema que tiene el país con las benzodiacepinas. Eso debe cambiar si queremos revertir la creciente ola de muertes por sobredosis de medicamentos".

Farmacogenética: la FDA publica un cuadro de interacciones gen-fármaco *(Pharmacogenetics: FDA releases table of gene-drug interactions)*

Michael Mezher

Regulatory Focus, 20 de febrero de 2020

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/2/pharmacogenetics-fda-releases-table-of-gene-drug

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA publicó el jueves un cuadro que identifica más de 50 interacciones gen-fármaco que, según la agencia, están respaldadas por evidencia científica y anunció que está considerando nuevos enfoques para evaluar las asociaciones farmacogenéticas.

"Consistente con nuestra misión de proteger y promover la salud pública, creemos que es importante tomar medidas para ayudar a asegurar que las afirmaciones que se hacen para justificar las pruebas farmacogenéticas que se ofrecen hoy se basen en ciencia sólida, para evitar el manejo inapropiado de los medicamentos de los pacientes", dijeron el Director del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica Jeff Shuren y la Directora del Centro de Evaluación e Investigación en Medicamentos Janet Woodcock.

Antecedentes

El lanzamiento del cuadro se produce después de años de lidiar con la forma en que la FDA debe abordar las pruebas farmacogenéticas (PGx) y en general con todas las pruebas de laboratorio (LDT). En 2018, la FDA emitió una comunicación de seguridad y una declaración informando que muchas pruebas genéticas que pretenden predecir la respuesta de un paciente a los medicamentos no han sido revisadas por la agencia y pueden no estar respaldadas por evidencia científica o clínica.

Al mismo tiempo, varios grupos de la industria, incluyendo la Asociación Americana de Laboratorios Clínicos (ACLA) y la Coalición para Preservar el Acceso a la Información Farmacogenómica, han rechazado los esfuerzos de la FDA para tomar medidas enérgicas contra las pruebas farmacogenéticas.

En una petición ciudadana presentada el mes pasado en nombre de la Coalición para Preservar el Acceso a la Información Farmacogenómica, la firma de abogados Hyman, Phelps & McNamara pidió a la FDA que revisara su comunicación de seguridad y afirmara que los fabricantes de pruebas "pueden comunicar información sobre las interacciones gen-fármaco en los informes de pruebas genéticas cuando dicha información esté respaldada por evidencia adecuada y no esté contraindicada por la información de las etiquetas de los medicamentos".

Cuadro de asociaciones de farmacogenética
La FDA dice que el objetivo del cuadro es "proporcionar la visión de la agencia sobre el estado actual de la ciencia en el campo de la farmacogenética" e incluye interacciones entre genes y medicamentos que están bien establecidas y aparecen en el etiquetado, y algunas interacciones que, aunque no aparecen en el etiquetado, están respaldadas por suficiente evidencia científica.

El cuadro también indica las asociaciones farmacogenéticas que pueden tener un impacto en la seguridad de un medicamento o en la respuesta de un paciente, y las asociaciones gen-medicamento para las que no se ha establecido su impacto.

La FDA enfatiza que el cuadro no está completo y que continuará revisando la evidencia científica para ampliar la lista, incluyendo las pautas desarrolladas por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica. La agencia también abrió un expediente público para solicitar comentarios de las partes interesadas sobre asociaciones farmacogenéticas específicas que deberían o no ser consideradas para su inclusión en el cuadro.

El cuadro se acompaña de una serie de exenciones de responsabilidad, incluyendo que: "La composición genética de cada paciente es solo uno de los muchos factores que pueden afectar las concentraciones y las respuestas al medicamento", y que la FDA no necesariamente respalda que se hagan pruebas farmacogenéticas para las interacciones incluidas en la lista.

La FDA también dice que el cuadro "no pretende afectar los requisitos o políticas regulatorias actuales, incluyendo la política de la FDA con respecto a las pruebas diagnósticas complementarias. El cuadro tampoco pretende hacer una evaluación sobre el uso seguro y efectivo de los requisitos reglamentarios para las pruebas que detectan variantes en los genes a los que se hace referencia, ni para proporcionar información exhaustiva sobre las interacciones gen-fármaco descritas".

A pesar de esos descargos de responsabilidad, la lista podría ofrecer información a los fabricantes de pruebas farmacogenéticas sobre lo que la agencia considera evidencia suficiente para respaldar asociaciones farmacogenéticas específicas.

Se puede acceder al cuadro (en inglés) en este enlace https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations

Los medicamentos ¿funcionan de forma diferente en hombres y mujeres? *(Do drugs work differently in men vs women?)*
Naveed Saleh
MDLinx, 9 de febrero de 2020
https://www.mdlinx.com/internal-medicine/article/6162
Traducido por Salud y Fármacos

Aunque puede sorprender a algunos, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir los efectos adversos de los medicamentos. Más específicamente, el sexo femenino se asocia con un mayor riesgo, de 1,5 a 1,7 veces superior, de reacciones adversas a medicamentos en comparación con el sexo masculino.

Esta discrepancia biológica se basa en gran medida en diferencias en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos que dependen del sexo, así como en el hecho de que las mujeres a menudo reciben dosis más altas de medicamentos en términos de mg / kg. Dichas diferencias pueden afectar la biodisponibilidad, la eficacia y el resultado terapéutico de un medicamento.

Esta es una perspectiva basada en la evidencia de las diferencias en la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos que se relacionan con el sexo, junto con algunos ejemplos.

Diferencias de sexo explicadas
En promedio, los hombres pesan más que las mujeres. Sin embargo, solo unos pocos medicamentos se dosifican por peso. Las mujeres a menudo terminan recibiendo dosis más altas de medicamentos, en términos mg / kg, de lo que deberían a la luz de las diferencias de peso específicas, lo que resulta en mayores concentraciones y una mayor exposición a los medicamentos.

Las concentraciones de fármaco dependen del volumen de distribución y aclaramiento. La mujer de peso promedio tiene un mayor porcentaje de grasa corporal en comparación con el hombre de peso promedio, y esta diferencia afecta el volumen de distribución de algunos medicamentos.

Además, el aclaramiento renal de un fármaco inalterado es menor en las mujeres debido a sus menores tasas de filtración glomerular. Después de ajustar según el tamaño del cuerpo y la edad, la tasa de filtración glomerular para las mujeres es 10% inferior que en los hombres. Esta diferencia en el aclaramiento se ve agravada por las diferencias de sexo en la actividad de las enzimas citocromo P450 (CYP) y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), que metabolizan los medicamentos.

"Las diferencias por sexo en la actividad de las enzimas hepáticas, los transportadores de medicamentos y la excreción renal ocasionarán diferencias en el aclaramiento (eliminación)", escribió Gail D. Anderson, PhD. “Las familias de enzimas que con mayor frecuencia están involucradas en el metabolismo de los medicamentos son las enzimas [CYP], [UGT] y N-acetiltransferasa (NAT). La función principal de las enzimas hepáticas es doble; el metabolismo de compuestos endógenos, como los esteroides y la desintoxicación de compuestos exógenos como los medicamentos".

Específicamente, las mujeres tienen una actividad de CYP1A2, CYP2E1 y UGT disminuida; y la de las CYP2A6, CYP2B6 y CP3A4 están intensificadas.

Cuantificar el problema
De las 300 nuevas solicitudes de aprobación de medicamentos que evaluó la FDA entre 1995 y 2000, solo 163 incluyeron análisis por sexo, y un 20% destacó diferencias sexuales notables en la farmacocinética de los medicamentos. De hecho, 11 de estos medicamentos mostraron una diferencia en la farmacocinética entre hombres y mujeres de más del 40%, ¡sin

embargo, no se hicieron recomendaciones de dosificación basadas en el sexo!

En un estudio prospectivo de vigilancia farmacológica de 1980 que involucró a 1.920 pacientes hospitalizados, los investigadores encontraron que el 83% de las reacciones adversas a los medicamentos en los hombres y el 93% de las reacciones adversas a los medicamentos en las mujeres fueron efectos relacionados con la dosis. Es importante destacar que las covariables, incluyendo la edad, la cantidad de medicamentos administrados y la duración de la estadía en el hospital, no explicaron esta diferencia.

Medicamentos específicos a tener en cuenta
Podría ser bueno tener en cuenta las posibles diferencias en el metabolismo relacionadas con el sexo al recetar los siguientes medicamentos:

Fármacos antitrombóticos. En un artículo de revisión publicado en Current Medicinal Chemistry, los investigadores analizaron la correlación entre las diferencias en el uso de la terapia antitrombótica por sexo y sus implicaciones clínicas, centrándose en las variaciones según sexo en la biología plaquetaria y los mecanismos de coagulación.

En general, encontraron que "las mujeres y los hombres responden de forma distinta a los fármacos antitrombóticos, lo que se refleja las variaciones específicas según género en el perfil farmacocinético, junto con las características fisiológicas de cada género".

"Por lo tanto, la eficacia y los efectos adversos de los fármacos antitrombóticos pueden variar según el género", concluyeron.

Estatinas. Algunos investigadores han demostrado que las mujeres mayores que toman estatinas pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos, particularmente mialgias y diabetes, en comparación con los hombres. Esto puede deberse a que en comparación con los hombres pesan menos, tienen un metabolismo más bajo y una masa muscular reducida. El riesgo es más alto en aquellas mujeres con bajo peso corporal.

Digoxina. Este glucósido cardíaco tiene efectos inotrópicos y parasimpáticos positivos, propiedades que les permiten tratar la insuficiencia cardíaca y la lentitud en la conducción a través del nodo auriculoventricular, respectivamente.

"La digoxina tiene un perfil farmacocinético diferente en las mujeres que en los hombres, mostrando un volumen reducido de distribución y un aclaramiento renal más lento", escribieron los autores de un artículo de revisión publicado en Cardiovascular Drugs and Therapy. "Estas diferencias farmacocinéticas pueden explicar, en parte, el aumento del riesgo de mortalidad observado en mujeres que toman digoxina para tratar la insuficiencia cardíaca".

Bloqueadores de los canales de calcio. Estos medicamentos, que están indicados para una variedad de enfermedades cardiovasculares incluyendo angina, hipertensión y taquiarritmias supraventriculares, presentan diferencias farmacocinéticas en hombres y mujeres. Específicamente, las mujeres alcanzan niveles más altos de amlodipino en sangre y exhiben tasas de eliminación oral de verapamilo más rápidas. Estas diferencias pueden atribuirse parcialmente a una masa corporal más baja, una mayor actividad de CYP3A4 y una menor actividad de P-gp en las mujeres.

Antibióticos. Varios tipos de antibióticos que se eliminan sin cambios en la orina, incluyendo la vancomicina, la cefepima y la ceftazidima, muestran una disminución de su aclaramiento en las mujeres. Este aclaramiento disminuido es más pronunciado en mujeres mayores con bajo peso corporal.

Efectos adversos específicos del sexo
Las diferencias farmacodinámicas en las interacciones farmacológicas aumentan el riesgo de diversos efectos adversos en las mujeres, incluyendo la toxicidad hepática inducida por fármacos, los trastornos gastrointestinales (secundarios a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y afecciones alérgicas de la piel (principalmente debido a los antibióticos). Una gran preocupación es que el síndrome de alargamiento QT inducido por medicamentos también es más común en mujeres, que constituyen dos tercios de todos los casos, lo que facilita los casos letales de torsades.

or último, las mujeres pueden experimentar más efectos secundarios negativos de los medicamentos por otras razones no relacionadas con las diferencias intrínsecas en el impacto de los medicamentos. Por ejemplo, en promedio, las mujeres toman más medicamentos que los hombres, y tienen menos probabilidades de que sus recetas se adhieran a pautas basadas en evidencia. Además, las mujeres están subrepresentadas en los ensayos clínicos, lo que podría ocasionar una identificación limitada de las variaciones en la respuestas a la medicación según el sexo, mitigando así el potencial terapéutico para todas las mujeres.

Medidas ante un probable síndrome coronario agudo mientras espera la llegada de los servicios médicos de emergencia

Extracto de *Rev Prescrire* 2019;39 (429):515-522
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Cuando se sospecha un síndrome coronario agudo, ¿qué medidas se deben tomar después de llamar por teléfono y esperar la llegada de los servicios médicos de emergencia? Revisamos la evidencia disponible utilizando la metodología estándar de Prescrire.

Se debe comprobar el historial médico del paciente y realizar un examen físico para evaluar la gravedad de la situación clínica, buscar cualquier otra posible causa de dolor torácico o neumotórax e identificar situaciones en las que esté contraindicado el uso de nitratos o trombolíticos.

Un electrocardiograma (ECG), realizado idealmente en el plazo de 10 minutos, ayuda a guiar la estrategia de revascularización coronaria de emergencia, en particular al distinguir el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) de otros síndromes coronarios agudos. Cuando el ECG es difícil de interpretar, es útil enviar el registro electrocardiográfico a un médico de los servicios médicos de emergencia.

Debido al riesgo de parada cardiopulmonar, como precaución, es aconsejable acercar un desfibrilador al paciente lo antes posible.

Independientemente del tiempo de respuesta estimado de los servicios de emergencia, parece razonable canalizar un acceso venoso periférico si es posible, la administración de aspirina (a menos que el paciente sea alérgico a la aspirina o presente alguna hemorragia, o si se sospecha que otro diagnóstico probable es la disección aórtica) y aliviar el dolor severo, si está presente.

La dosis recomendada de aspirina es de entre 150 mg y 300 mg por vía oral, o de 75 mg a 150 mg por vía intravenosa.

La administración de cloruro mórfico por vía intravenosa o subcutánea es útil cuando el dolor relacionado con el síndrome coronario agudo es intenso: 2 mg a 5 mg, repetido cada 5-15 minutos tras la administración intravenosa si el dolor persiste. El cloruro mórfico debe emplearse con precaución en pacientes con hipotensión o bradicardia.

El uso de trinitrato de glicerilo sublingual no tiene impacto sobre la mortalidad y no es aconsejable si la presión arterial del paciente es inferior a 90 mmHg, debido a sus efectos hipotensores. Los nitratos pueden ser útiles en pacientes con hipertensión o edema agudo de pulmón. Sin embargo, estos interactúan con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como sildenafilo, y por lo tanto no deben administrarse a pacientes que hayan tomado un medicamento de este tipo en las últimas 48 horas.

La oxigenoterapia solo se recomienda en pacientes con distrés respiratorio cuya saturación de oxígeno arterial (Sp02) sea inferior al 90%.

En pacientes con edema agudo de pulmón, se recomienda la administración de 20 mg a 40 mg de furosemida intravenosa, pero puede provocar hipotensión e hipocalemia.

Se recomienda la administración de atropina intravenosa o subcutánea para la bradicardia mal tolerada: 0,5 mg, repetida cada 3-5 minutos hasta una dosis máxima de 3 mg. Sin embargo, puede provocar glaucoma agudo, retención urinaria, íleo paralítico, alucinaciones y delirio.

Cuando el tiempo estimado antes de que se pueda realizar la angioplastia exceda los 120 minutos, la terapia trombolítica administrada antes de trasladar al paciente al hospital reduce la mortalidad en pacientes con IAMCEST.

Antibióticos. La gestión adecuada de antibióticos: ¿cómo estamos? *(Antibiotic stewardship: How are we doing?)*
Karen Blum
Pharmacy Practice News, 30 de enero de 2020
https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/01-20/Antibiotic-Stewardship-How-Are-We-Doing-/57158
Traducido por Salud y Fármacos

Los hospitales estadounidenses están avanzando en la implementación de programas para mejorar el uso de antibióticos y reducir la prescripción innecesaria de agentes antimicrobianos. Pero todavía hay mucho por hacer, dijo un especialista en enfermedades infecciosas de los Centros para el Control de Enfermedad (Centers for Disease Control CDC).

Bacterias y hongos resistentes a los antibióticos causan anualmente en este país alrededor de 2,9 millones de infecciones, resultando en unas 36.000 muertes, según un informe publicado por los CDC en 2019 sobre cómo la resistencia a los antibióticos puede convertirse en una amenaza en EE UU [y en todo el mundo].

"La buena noticia es que podemos avanzar contra estos organismos resistentes a los medicamentos", dijo Arjun Srinivasan, MD, director asociado de Programas de Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención Médica de la División de Promoción de la Calidad de la Atención Médica de los CDC, y capitán en el Servicio de Salud Pública de EE UU.

"Durante mucho tiempo, pensé que nunca podríamos acabar con este problema; que una vez que la resistencia comenzara a subir, siempre subiría y nunca volvería a bajar", dijo el Dr. Srinivasan durante un seminario web en el que provee una actualización sobre las actividades del gobierno federal. "Pero estamos viendo un avance bastante significativo en la reducción de la cantidad de infecciones causadas por una variedad de organismos resistentes a los antibióticos, especialmente los que ocasionan problemas en la atención médica".

Desde que los CDC publicaron un informe similar en 2013, en general, las muertes por resistencia a los antibióticos se han reducido en un 18% y las muertes hospitalarias por resistencia a los antibióticos en un 28%, señaló. Esto incluye una disminución del 41% en enterococcus resistente a la vancomicina, una disminución del 33% en Acinetobacter resistente a carbapenem y una disminución del 29% en Pseudomonas aeruginosa resistente a múltiples fármacos. Un área donde los CDC no está viendo reducciones, pero se ha estabilizado la resistencia es en las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem, pero según el Dr. Srinivasan es "bastante alentador, considerando lo rápido que estaba aumentando".

Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) emitieron el 30 de septiembre de 2019 una nueva regulación que exige que todos los hospitales de EE UU que participan en programas de Medicare o Medicaid y deseen continuar recibiendo reembolsos desarrollen e implementen, antes del 30 de marzo de 2020, un programa de gestión de antimicrobianos (antimicrobial stewardship). La regulación vincula el programa de control de infecciones y el de gestión de antibióticos "como socios iguales en nuestros esfuerzos para combatir la resistencia a los antibióticos", dijo el Dr. Srinivasan.

En noviembre de 2019, los CDC actualizaron su documento de orientación para los programas hospitalarios de gestión adecuada de antibióticos (Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs), que enumera siete pasos que los hospitales pueden tomar para ayudar a garantizar el éxito:

1. Nombrar a un líder ejecutivo con experiencia que pueda defender el programa y asegurar que tiene los recursos necesarios.
2. Involucrar a un médico y a un farmacéutico para que juntos administren el programa.

3. Implantar protocolos de autorización previa para la prescripción de antibióticos, auditoría y retroalimentación prospectiva, y pautas de tratamiento específicas para la institución.
4. Aportar información a los prescriptores, farmacéuticos, enfermeras y líderes hospitalarios sobre el uso de antibióticos y el problema de la resistencia.
5. Educar a los prescriptores, farmacéuticos y enfermeras sobre las reacciones adversas de los antibióticos, la resistencia a los antibióticos y los patrones óptimos de prescripción.
6. Vigilar la prescripción de antibióticos y los patrones de resistencia.
7. Enviar el uso de antibioticos a programa National Healthcare Safety Network Antibiotic Use Option de los CDC para que se pueda comparar con el objetivo propuesto. Más de 1,500 hospitales ahora están reportando a esta base de datos.

Los CDC han comenzado a evaluar los programas de gestión de antibióticos utilizando una proporción estandarizada de administración de antimicrobianos, una medida para comparar el uso real y previsto de antimicrobianos. Entre los programas participantes, una cuarta parte está usando un exceso de 20% o más de antibióticos de lo previsto para diferentes lugares, tipos y clases de antibióticos, dijo el Dr. Srinivasan, y agregó que las unidades de cuidados críticos tenían un elevado uso de productos contra las infecciones por Clostridioides difficile.

Históricamente, no se ha incluido a las enfermeras en los programas hospitalarios de gestión de antibióticos, pero deberían incluirse, ya que juegan un papel central en la educación del paciente, dijo.

En el contexto ambulatorio, los servicios de urgencias son donde probablemente se receten antibióticos de manera inapropiada. Las infecciones respiratorias son los principales impulsores del uso de antibióticos en entornos ambulatorios, al igual que las infecciones de piel y tejidos blandos, y las infecciones del tracto urinario.

26% de los niños hospitalizados y tratados con antibióticos reciben prescripciones subóptimas (26% of hospitalized kids on antibiotics receive suboptimal prescription)
Ken Downey Jr. y Eamon Dreisbach
Healio, 20 de febrero de 2020
https://www.healio.com/pediatrics/practice-management/news/online/%7B75f55f4b-6024-437e-a94a-381b42c06126%7D/26-of-hospitalized-kids-on-antibiotics-receive-suboptimal-prescription
Traducido por Salud y Fármacos

Más de una cuarta parte de los niños hospitalizados y tratados con antibióticos reciben una prescripción subóptima, y casi la mitad de las recetas subóptimas no son revisadas por un programa de gestión de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship program*), o ASP, según datos de 32 hospitales pediátricos de EE UU.

"Todavía hay margen de mejora en la optimización de la prescripción de antibióticos a los niños hospitalizados", dijo Alison C. Tribble, profesora asistente de pediatría en la Universidad de Michigan a Healio. “Una cuarta parte de los niños tratados con antibióticos en nuestro estudio estaban recibiendo al menos un antibiótico prescrito de forma subóptima. Casi dos tercios de la prescripción subóptima se debió a que la prescripción era excesiva”.

Tribble y sus colegas analizaron datos de 34.927 niños hospitalizados entre julio de 2016 y diciembre de 2017. Entre ellos, el 35% (n = 12.213) recibió uno o más antibióticos, incluyendo 11.784 que recibieron un antibiótico para tratar una infección. De esos pacientes, el 25,9% recibió al menos un antibiótico que se había prescrito de forma subóptima.

Realizaron un análisis de uso subóptimo de casi el 99% de las solicitudes de antibióticos. De ese porcentaje, el 21% se consideró subóptimo: aproximadamente el 14% se clasificó como inapropiado y el 7% como apropiado, pero que requiere modificación.

Tribble y sus colegas informaron que los motivos más frecuentes de prescripción subóptima de un antibiótico fueron los "desajustes entre el medicamento y el microorganismo" que requerían reducir o ampliar la terapia y la profilaxis quirúrgica.

"La magnitud en que la profilaxis quirúrgica se consideró inapropiada, y la frecuencia de este uso, aunque no del todo sorprendente, fue impresionante", dijo Tribble. "Esto preocupa en especial porque probablemente es una subestimación, dadas las recomendaciones más recientes de eliminar por completo la profilaxis postoperatoria".

El estudio mostró que el 46% de las solicitudes de antibióticos subóptimos no fueron revisadas por un ASP, como parte de su práctica diaria, "posiblemente este es el hallazgo más importante", escribieron los investigadores.

"A pesar de los esfuerzos y el crecimiento de estos programas en la última década, todavía queda mucho trabajo por hacer", dijo Tribble. "En nuestro estudio, casi la mitad de los antibióticos prescritos inadecuadamente no habían sido revisados por ASP, e identificamos una buena cantidad de uso inapropiado entre los antibióticos que no siempre se considera que haya que monitorear, como ceftriaxona, cefazolina y clindamicina. "

Tribble dijo que el apoyo regulatorio continuo para los ASP es "crítico".

"Se ha demostrado que los ASP mejoran constantemente la prescripción de antibióticos en los hospitales, pero incluso a pesar de esos esfuerzos, todavía encontramos tasas sustanciales de prescripción inapropiada", dijo. "Los ASP ya están sobrecargados, y necesitarán apoyo y recursos continuos para poder impactar aún más la prescripción de antibióticos". - por Ken Downey Jr. y Eamon Dreisbach

Fuente original: Tribble AC, Lee BR, Flett KB, et al. Appropriateness of Antibiotic Prescribing in United States Children’s Hospitals: A National Point Prevalence Survey. *Clin Infect Dis*. 2020; doi:10.1093/cid/ciaa036, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa036
Publicado 16 de enero de 2020

Difenhidramina**. Adios, difenhidramina. Es hora de retirar el antiguo antihistamínico**. *(Goodbye, Benadryl. It's time to retire the old-line antihistamine)*
Roy Benaroch
Medpage Today, 13 de febrero de 2020
https://www.medpagetoday.com/blogs/kevinmd/84872
Traducido por Salud y Fármacos

A veces, las viejas ideas y los tratamientos que llevan mucho tiempo en el mercado siguen siendo los mejores. Lo más nuevo no siempre es lo mejor. Excepto en el caso de uno de nuestros antihistamínicos más antiguos, la difenhidramina (entre los que se incluye el Benadryl). Es hora de retirar ese medicamento del mercado y evitar que se vuelva a usar.

La difenhidramina se introdujo en el mercado en 1946. En esa época, los medicamentos como la difenhidramina no tenían que superar los estándares de seguridad y eficacia que se requieren ahora. Hoy en día no se habría aprobado como medicamento de venta libre. Es más, si se aprobara como medicamento de venta con receta, su etiqueta incluiría muchas advertencias.

Ahora bien, la difenhidramina todavía es útil para ciertos usos específicos. Es el único antihistamínico comúnmente disponible que se puede usar por vía intramuscular o intravenosa. Es útil cuando se presentan reacciones extrapiramidales y (tal vez) en casos de mareo causado por el movimiento y como sedante. (Aunque, sinceramente, hay mejores opciones). De lo que estoy hablando aquí es del uso más frecuente de la difenhidramina, como antihistamínico para tratar los síntomas de la alergia. Para este uso, es una mala elección.

El Benadryl no es seguro
La difenhidramina causa una sedación importante. Un estudio realizado en un simulador de conducción mostró como una dosis normal de difenhidramina para adultos provocaba que la conducción de vehículos fuera peor que con un nivel de alcohol en la sangre de 0.1% (eso equivale a estar borracho). Las dosis de difenhidramina que se utilizan frecuentemente también pueden causar retención urinaria, mareos, problemas de coordinación, boca seca, visión borrosa y estreñimiento. Especialmente entre las personas mayores, la difenhidramina puede causar delirio y a largo plazo contribuir a la demencia.

En caso sobredosis, la difenhidramina se convierte en muy peligrosa. Ha causado depresión respiratoria, coma, arritmias cardíacas y muerte, en niños y adultos, aun cuando las dosis no fueran súper altas. No es algo para tener en casa si tiene niños que se dediquen a explorar o adolescentes que puedan utilizar cualquier cosa que encuentren en el botiquín, o hay alguna persona que ya esté haciendo malabares para consumir varias píldoras. Combinar difenhidramina con cualquier otro anticolinérgico es un problema, y esto incluye a muchos medicamentos de uso frecuente, incluyendo muchos para afecciones comunes como vejiga hiperactiva, EPOC y síndrome del intestino irritable.

Las alternativas más recientes son mucho más seguras
Los antihistamínicos de nueva generación se introdujeron en la década de 1980. Al principio, requerían receta y eran muy caros; ahora, los mejores de esta clase son baratos, genéricos y de fácil acceso sin receta.

Estos medicamentos se desarrollaron para abordar las graves preocupaciones de seguridad de la difenhidramina y otros antihistamínicos más antiguos. No cruzan la "barrera hematoencefálica", causan una sedación mínima o nula y no tienen tantos efectos secundarios. Además, aunque se tomen sobredosis masivas, no son muy peligrosos. Una revisión reciente [1] citó que nunca ha habido una muerte, ni siquiera consumiendo 30 veces la dosis recomendada.

Las alternativas más nuevas son más efectivas, actúan más rápido y duran más
En caso de reacción alérgica grave, queremos un tratamiento que sea rápido y efectivo. Tenga en cuenta que, en caso de anafilaxia, la reacción alérgica más grave, los antihistamínicos NO son el tratamiento de primera línea. Cualquier persona que experimente una reacción anafiláctica, que puede incluir la pérdida de conciencia, problemas para respirar, urticaria generalizada y enrojecimiento, debe recibir epinefrina inyectable de inmediato y sin dudarlo. La epinefrina nunca debe retrasarse mientras se busca o prepara un antihistamínico. Los antihistamínicos no salvan vidas. La epinefrina sí.

Pero para las reacciones alérgicas más leves, como la urticaria simple, un antihistamínico es una buena idea. Y algunos médicos todavía prefieren la difenhidramina, porque están muy familiarizados. Pero los medicamentos más nuevos son mucho más efectivos. Actúan más rápidamente, son más efectivos para controlar los síntomas y duran mucho más, por lo que es menos probable que reaparezcan los síntomas. Y, dado que los efectos secundarios son mínimos, los médicos pueden recetar de manera segura pautas de tratamiento con hasta cuatro veces las dosis etiquetadas para indicaciones específicas (esto se ha estudiado ampliamente). Para el uso de rutina, siga las instrucciones de la etiqueta: hable con su médico si eso no funciona o si cree que necesita una dosis más alta.

El Benadryl y sus medicamentos genéricos (difenhidramina y muchos medicamentos combinados) son muy populares, y muchos médicos y enfermeras los siguen recomendando para las alergias. Sospecho que esto es solo hábito e inercia. Ninguna guía reciente de EE UU o internacional recomienda difenhidramina como tratamiento de primera línea para las afecciones alérgicas (incluyendo la rinitis alérgica y la urticaria). No estamos en 1946. Ha llegado el momento de que Benadryl se retire del mercado.

Referencias.
1. Fein, M.N., Fischer, D.A., O'Keefe, A.W. et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. Allergy Asthma Clin Immunol 15, 61 (2019). https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9

El problema con el tramadol *(The Trouble with Tramadol)*
Judy Butler
Pharmedout, febrero de 2020
Traducido por Salud y Fármacos
https://sites.google.com/georgetown.edu/pharmedout/resources/monthly-newsletter-column

La mayoría de gente no adivinaría que el segundo opioide más recetado en EE UU en los últimos cinco años es el tramadol. Una razón por la que puede sorprender es que muchos pacientes, y, desafortunadamente, muchos médicos, ni siquiera saben que el tramadol es un opioide, o lo ven como un opioide débil e inofensivo. Estas percepciones son peligrosas y falsas.

El tramadol es un opioide sintético que cuando se metaboliza se convierte en un opioide potente. El tramadol es inusual porque es más potente cuando se ingiere que cuando se utiliza como inyectable, por lo que no es popular como medicamento inyectado, ni para uso médico ni recreativo. Además, el efecto opioide del tramadol varía ampliamente entre los individuos. Algunas personas no tienen la enzima para transformar el tramadol, otras tienen un poco de enzima, pero son metabolizadores lentos, y hasta el 10% son metabolizadores rápidos. Aquellos sin la enzima no obtendrán mucho efecto del tramadol, pero los metabolizadores rápidos pueden experimentar una subida intensa. Si bien el tramadol comparte todos los inconvenientes de los opioides, incluida la adicción y la depresión respiratoria, también se asocia con riesgos adicionales como las convulsiones. La retirada del tramadol puede causar síntomas comunes a los opioides, pero también síntomas atípicos, como ataques de pánico, alucinaciones y paranoia. En pocas palabras: el tramadol es una droga impredecible, un analgésico poco confiable y potencialmente altamente adictivo.

Entonces, ¿por qué los médicos no saben esto? Para entender cómo el tramadol adquirió su reputación como opioide débil con poco potencial de adicción, debemos hacer una revisión retrospectiva de como la FDA aprobó el medicamento en 1995. El año en que se aprobó el tramadol había mucha preocupación por el tratamiento insuficiente del dolor, pues la industria de los opioides había estado generando esa percepción pública. Las píldoras OxyContin (oxicodona) aún no habían saturado el país y el abuso de opioides se limitaba en gran medida al uso intravenoso.

Ortho-McNeil Pharmaceutics convenció a la FDA para que les permitiera comercializar el tramadol, bajo la marca Ultram, como medicamento "fuera de la lista de medicamentos controlados", lo que significa que podría prescribirse tan liberalmente como un antibiótico, sin ninguna de las restricciones requeridas para todos los demás opioides. Los medicamentos inscritos en la lista de sustancias controladas, por otro lado, se clasifican en uno de cinco niveles según su potencial de abuso y adicción y tiene restricciones para la prescripción. Según el Milwaukee Journal-Sentinel, la FDA basó su decisión en informes de Europa e investigaciones sobre el tramadol inyectado, que actúa de manera diferente al medicamento que se toma por vía oral. El informe de investigación del Journal-Sentinel encontró que la agencia tenía una investigación inédita mostrando que las altas dosis de tramadol gustaban tanto a los abusadores de opioides como la oxicodona.

La FDA acordó abordar las preocupaciones sobre posibles abusos haciendo que el fabricante financiara un programa de vigilancia poscomercialización desarrollado y supervisado por un "comité independiente" que recomendaría su clasificación como sustancia controlada si detectaban niveles inesperadamente altos de abuso. El comité era ciertamente independiente de la FDA, pero dado que anualmente Ortho-McNeil invertía US$15 millones en el trabajo del grupo y en los honorarios de consultoría de sus miembros, uno podría cuestionar si el grupo de trabajo era verdaderamente independiente de su patrocinador corporativo. Como era de esperar, el comité no recomendó incluir el medicamento en la lista de sustancias controladas.

Debido a que el tramadol fue aprobado originalmente como medicamento no controlado, cambiarlo es una batalla cuesta arriba. En 2005, la creciente evidencia de los peligros del tramadol provocó la presentación de cinco peticiones ciudadanas a la FDA solicitando la reclasificación del medicamento. No fue sino hasta 2014 que el tramadol se convirtió en un medicamento controlado de clase IV, que significa que apenas está controlado; la mayoría de los opioides se encuentran en la clase II, que es más restrictiva. En noviembre de 2019 Public Citizen solicitó que reclasificaran al tramadol en la clase II.

La adicción al tramadol es un problema importante en India, África y Medio Oriente. Una razón podría ser que la Organización Mundial de la Salud (OMS), si bien toma nota de los informes de dependencia del tramadol, se ha negado a agregar una regulación internacional. Grünenthal, la compañía alemana que poseía la patente ahora expirada sobre el tramadol y que lo sigue vendiendo, no quiere que no se regule. Uno de sus argumentos es que EE UU señaló que el tramadol era menos riesgoso al no incluirlo en la misma categoría de sustancias controladas que los otros opioides.

El nuevo medicamento para la prevención del VIH ¿impulsará el progreso o las ganancias? *(Will the newest pill for HIV prevention fuel progress — or profits?)*
Douglas Krakower, Kenneth Katz, Julia L. Marcus
Statnews, 26 de febrero 2020
https://www.statnews.com/2020/02/26/newest-prep-pill-hiv-prevention-fuel-progress-or-profits/
Traducido por Salud y Fármacos

Cuatro décadas después de que comenzara la epidemia por el VIH, surge esperanza de que pueda terminar. De hecho, "Getting to Zero", que significa cero infecciones nuevas por VIH, es un eslogan utilizado por la Organización Mundial de la Salud y otros para combatir la epidemia.

Un factor importante que impulsa este optimismo es la profilaxis previa a la exposición, comúnmente conocida como profilaxis pre-exposición (PrEP en inglés pre-exposure prophylaxis), por la que las personas VIH negativas toman un medicamento para prevenir la infección por VIH.

Para Gilead Sciences, el fabricante de los dos únicos medicamentos aprobados por la FDA para la PrEP, los ceros más importantes parecen ser aquellos que la compañía está agregando a sus informes financieros.

Es una historia de dos medicamentos. En 2012, la FDA aprobó emtricitabina / tenofovir (Truvada de Gilead) para PrEP. Las versiones genéricas de emtricitabina / tenofovir estarán disponibles a finales de este año, amenazando una importante fuente de ingresos para la compañía. (Cabe destacar que Gilead está en una disputa con activistas y el gobierno de EE UU sobre las patentes de PrEP – Nota de Salud y Fármacos: Gilead ha perdido la batalla).

Se ha comercializado emtricitabina / fumarato de alafenamida de tenofovir, otro medicamento para PrEP de Gilead que la FDA aprobó en 2019. Los genéricos de la emtricitabina / fumarato de alafenamida de tenofovir, no se esperan hasta al menos 2022, y posiblemente hasta 2025. Gilead ha estado promoviendo agresivamente a Descovy para PrEP, incluyendo una campaña publicitaria que acaba de lanzar. Hemos escuchado a equipos de investigación, que incluyeron representantes de Gilead, sugerir en conferencias científicas que Descovy no solo es más seguro sino también posiblemente más efectivo que Truvada para PrEP.

Si eso es cierto, cientos de miles de personas en EE UU que ahora usan Truvada para PrEP deberían cambiarse a Descovy. El CEO de Gilead espera que eso suceda, habiendo predicho en enero que casi la mitad de los que usan Truvada para PrEP a finales de 2020 usarán Descovy.

Eso socavaría la lucha contra el VIH.

Truvada funciona extremadamente bien. Múltiples estudios han demostrado que, en muchos grupos, si se toma diariamente, brinda hasta un 99% de protección contra la infección por VIH, incluyendo a los hombres homosexuales y bisexuales, mujeres transgéneros, personas que se inyectan drogas y heterosexuales cuyas parejas viven con el VIH. En cuanto a su seguridad, en la última década no se han reportado daños graves entre más de 200.000 usuarios estadounidenses de Truvada. Los datos son tan convincentes que el muy respetado Grupo de Expertos en Servicios Preventivos de EE. UU (U.S. Preventive Services Task Force) otorgó a la PrEP diaria su mejor recomendación para uso en poblaciones en riesgo.

Por el contrario, solo ha habido un estudio de Descovy para PrEP. Ese estudio, llamado DISCOVER, inscribió a hombres homosexuales y bisexuales, y a algunas mujeres transgéneros. Demostró que Descovy es tan efectivo como Truvada, pero no mejor que eso. (Desafortunadamente, DISCOVER no inscribió a otras poblaciones en riesgo, para quienes su efectividad como PrEP sigue siendo desconocida).

En DISCOVER, tanto Truvada como Descovy tuvieron efectos secundarios mínimos. Algunas personas que tomaron Truvada experimentaron una disminución marginal de la función renal o de la salud ósea, y algunas que tomaron Descovy tuvieron ligeros aumentos de peso o de colesterol. Para solo una pequeña minoría de individuos, como aquellos con problemas renales o colesterol alto, uno de los medicamentos sería una opción más razonable que el otro. Ambas medicinas son tan seguras que California ahora permite que los farmacéuticos provean el primer uso de PrEP sin receta.

Pero ¿qué hay del costo?

El precio de lista actual de Truvada, alrededor de US$24,000 por año, es una de las razones por las que más de la mitad de los residentes en EE UU que podrían beneficiarse de PrEP no lo están utilizando. El uso de PrEP es mucho más bajo entre los afro-americanos e hispanos que entre los blancos. El precio de lista de Descovy es el mismo que el de Truvada, y no hay ayuda financiera para las personas que necesitan acceso a PrEP.

Los programas de asistencia de Gilead y otros pueden ayudar a los pacientes a obtener PrEP a bajo costo o incluso sin costo. Pero acceder a esos programas u obtener autorización previa de las aseguradoras es tan complicado que algunas clínicas ahora emplean navegadores de PrEP para guiar a los pacientes durante el proceso. Y aunque la recomendación del Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU eventualmente debería lograr que se eliminarán los costos de bolsillo para PrEP, eso solo significa que los programas de seguros privados o gubernamentales acabarán pagando la factura.

Por eso creemos que el genérico de Truvada será muy importante. Los medicamentos de menor costo facilitan el acceso de aquellos que necesitan PrEP, y los ahorros se pueden utilizar en otros aspectos del tratamiento y la prevención del VIH. En Australia, la introducción de Truvada genérico por solo US$8 por mes provocó una reducción dramática en las nuevas infecciones por VIH.

La percepción es crucial. Promover Descovy sobre Truvada para PrEP podría llevar a los pacientes o médicos a dudar en usar Truvada, tanto el medicamento de marca como el genérico. Eso no es una preocupación teórica. Las recetas de Truvada, aprobadas para tratar el VIH en 2004, disminuyeron sustancialmente en 2016, cuando Descovy fue aprobado para tratar el VIH.

No hay duda de que tener otra opción para PrEP además de Truvada es algo bueno. Pero al elegir un medicamento, las personas deben confiar en la evidencia, no en la publicidad. El mes pasado, el Departamento de Salud e Higiene Mental de la Ciudad de Nueva York recomendó Truvada como el medicamento de primera línea para ayudar a garantizar el acceso más amplio posible a la PrEP.

"Llegar a cero" en la epidemia del VIH es ahora más posible que nunca. Recordemos que los ceros que realmente cuentan se relacionan con las personas, no con las ganancias.

Estudio encuentra que las prácticas discrepan de las pautas de prescripción en mujeres embarazadas que viven con VIH

(Study finds discrepancies from guidelines in prescribing practices for pregnant women living with HIV)

Alison Rodriguez

American Journal of Manage Care AJMC, 2 de febrero de 2020

https://www.ajmc.com/newsroom/study-finds-discrepancies-from-guidelines-in-prescribing-practices-for-pregnant-women-living-with-hiv-

Traducido por Salud y Fármacos

Los autores señalaron que las mujeres embarazadas generalmente están excluidas de los ensayos clínicos que investigan la seguridad y la tolerabilidad de los medicamentos contra el VIH.

Según un estudio reciente publicado en JAMA Network Open, las prácticas de prescripción de medicamentos antirretrovirales (ARV) para mujeres embarazadas que viven con el VIH no se alinean con las guías nacionales para EE UU.

El estudio [1] investigó las prácticas de prescripción de antirretrovirales a las mujeres embarazadas que viven con el VIH a lo largo del tiempo y las comparó con las pautas de tratamiento que eldepartamento de Health and Human Services de EE UU recomienda desde 1994, con el objetivo identificar los factores asociados con la recepción de los regímenes recomendados. Los investigadores inscribieron a 1.582 mujeres embarazadas que viven con el VIH en el estudio de cohorte pediátrica de VIH/Sida que monitorea la supervisión del tratamiento antirretroviral o ART (Pediatric HIV/AIDS Cohort Study Surveillance Monitoring of ART) entre enero de 2008 y junio de 2017.

De los 1.867 embarazos que hubo entre las mujeres, los antirretrovirales se iniciaron antes de la concepción en 790 mujeres (42,3%), se reanudaron durante el embarazo en 625 mujeres (33,5%) y se iniciaron durante el embarazo en 452 mujeres (24,2%). Solo 925 embarazos (49,5%) se asociaron a los ARV prescritos designados como preferidos o alternativos, mientras que 492 (26,4%) involucraron ARV con evidencia insuficiente para su uso durante el embarazo y 136 (7,3%) involucraron ARV que no se recomendaban durante el embarazo.

"Nuestro estudio demuestra discordancia entre las recomendaciones que hace la guía y las prácticas de prescripción reales, incluso cuando se prescribe para mujeres embarazadas sin tratamiento previo que viven con el VIH", concluyeron los autores. "Este hallazgo puede reflejar el dilema de que en un esfuerzo por proteger al feto las mujeres embarazadas estén generalmente excluidas de los ensayos clínicos que investigan la seguridad y la tolerabilidad de los nuevos ARV, introduciendo un mayor lapso de tiempo entre la aprobación de los nuevos medicamentos por parte la FDA y los datos que se utilizan para justificar las revisiones a las guías de tratamiento para mujeres embarazadas que viven con el VIH".

Los investigadores concluyeron que estos hallazgos enfatizan la importancia de realizar investigaciones que ayuden a comprender mejor los determinantes asociados con las prácticas de prescripción que no se alinean con las recomendaciones de la guía.

Fuente original

Powis K, Huo Y, Williams P, et al. Antiretroviral prescribing practices among pregnant women living with HIV in the United States, 2008-2017 [published online December 18, 2019]. JAMA Network Open. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17669.

La vacuna del VPH y la prevención del cáncer de cérvix

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2020

Rees et al [1] analizan los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorizados para determinar la posible eficacia de la vacuna en prevenir el cáncer de cérvix. Aunque solo analizaron una pequeña porción (n=12) de todos los ensayos clínicos que se han realizado (n=206) y publicado (n=92) [2], su análisis ofrece información que se debe tener en cuenta y que resumimos a continuación. Este número aparente bajo de ensayos pensamos que refleja los criterios de inclusión (ensayos aleatorizados, de eficacia, doble ciego, excluyendo los de la vacuna monovalente contra VPH 16 y la de Gardasil 9), y a que cuando se recopilaron los datos para este estudio (2016) el número de ensayos publicados era muy inferior a los que se habían publicado en 2018.

Anualmente, a nivel global, por cada 100.000 mujeres se diagnostican 13,1 con cáncer de cérvix. Las agencias de salud pública recomiendan la vacunación de las niñas de entre 9 y 13 años (antes de iniciar las relaciones sexuales), porque parece que la vacuna es más efectiva si no han estado expuestas al virus del papiloma humano (VPH).

Hay más de 100 cepas de virus de VPH, 12 de ellos se consideran carcinogénicos. La vacuna de más amplio espectro, Gardasil-9, protege contra siete de ellas (16, 18, 31, 333, 45, 52 y 58) y dos que producen verrugas genitales (6 y 11). La probabilidad que tiene una mujer de infectarse por VPH en algún momento de su vida es 79%, pero el 67% se resuelven espontáneamente en el plazo de un año. El mecanismo de progresión de la infección por VPH a cáncer de cérvix y sus precursores no se conoce con precisión.

En casos de infección persistente por VPH, si se llega a producir una neoplasia intraepitelial cervical tipo 1 (CIN 1) el 57% regresa a la normalidad espontáneamente, para los CIN 2 y CIN 3, las tasas de regresión son 43% y 32%, respectivamente. Aproximadamente el 1% de las que tienen CIN 1 desarrollan cáncer de cérvix, al igual que el 5% de las que tienen un CIN 2, y más del 12% de las que tienen un CIN 3. Curiosamente, el VPH puede causar CIN 3 directamente, sin pasar por CIN 1 ni CIN 2. La posibilidad de que un CIN 3 se convierta en cáncer de cérvix invasivo a lo largo de la vida puede llegar a ser del 40%, sin detección precoz y tratamiento. En la actualidad, muchas de las mujeres con CIN 2 reciben tratamiento, aunque las guías más recientes recomiendan que la intervención clínica se reserve para las mujeres con CIN 3.

Todos los ensayos incluidos en este estudio utilizaron como control la vacuna de la hepatitis o el coadyuvante de aluminio, en lugar de placebo. Ninguno de los ensayos se diseñó para medir la eficacia o efectividad de la vacuna contra el cáncer, porque los cánceres tardan mucho en aparecer. El pico máximo de CIN 3 se produce entre los 7 y 10 años tras la infección con VPH; y se requieren 10 años más para desarrollar el cáncer. Solo un ensayo (HPV-023) tuvo un periodo de seguimiento de 8,9 años, en todos los demás el periodo de seguimiento fue de seis años como máximo. Todos los ensayos utilizaron medidas indirectas de impacto. Los investigadores se centraron en la eficacia de las vacunas para las lesiones CIN3+ y para infecciones persistentes (≥12 meses de infección).

Solo tres de los ensayos clínicos (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) informaron sobre las lesiones CIN 3 o adenocarcinoma in situ (AIS); y en todos ellos la eficacia de la vacuna contra CIN 3 y AIS por VPH 16 y 18 fue 100%, pero las muestras eran pequeñas y los intervalos de confianza muy amplios, algunas veces no eran estadísticamente significativos. La eficacia de las vacunas, utilizando la incidencia de CIN 3 y AIS, para cualquier tipo de VPH fue muy variada.

Los estudios de historia natural de la infección por VPH dicen que la mediana de la duración de la infección por VPH 16 es de 8,5-19,4 meses; y por VPH 18 de 7,8 a 12 meses. Solo uno de los ensayos clínicos con Gardasil utilizó un mínimo de 12 meses para considerar que la infección era persistente, pero solo presentaron datos agrupados para VPH 6/16/18, no para 16/18 o algunas de las cepas oncogénicas. En los ensayos con Cervarix, la eficacia de la vacuna para prevenir la infección persistente a los 12 meses con VPH16/18 osciló entre 85,3 y 100%; y para cualquier tipo de VPH oncogénico osciló entre 10,4 – 50,1%, y en la mayoría de los ensayos los intervalos de confianza eran muy amplios. La infección por VPH 16 es mucho más frecuente que la infección por VPH 18, y cuando se utiliza una medida de resultado que combina VPH 16+18, se podría estar sobre estimando el efecto de la vacuna sobre el VPH 18. En América del Norte, el 23% de los cánceres de cérvix se relacionan con el VPH 18, en Centro y Suramérica solo el 13%.

Las mujeres que participaron en estos estudios difieren de las que están recibiendo la vacuna, las más jóvenes tenían 15 años, por lo que no hay datos de eficacia cuando se vacuna a niñas de 9-13 años. La epidemiologia del VPH varía mucho por región geográfica, por lo que los resultados de estos ensayos podrían no ser generalizables a todas partes del mundo. Se desconoce si el uso de la vacuna podría ocasionar que otras cepas de VPH aumenten su capacidad oncogénica como sucedió con las vacunas contra el neumococo.

Entre los factores metodológicos que podrían afectar la interpretación de resultados figuran: (1) todos los ensayos hicieron muchos análisis de subgrupos, lo que incrementa la posibilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos cuando no hay un impacto real; (2) para medir la eficacia de la vacuna utilizan reducciones en el riesgo relativo, en lugar de riesgo absoluto (solo un ensayo) o número que hay que tratar (NNT, no lo hizo ningún ensayo) que son medidas más útiles para los clínicos, pacientes y tomadores de decisiones; (3) todos los ensayos hicieron citologías cada 6-12 meses, lo que puede ocasionar sobrediagnóstico y sobretratamiento, algunos de esos casos se hubieran resuelto espontáneamente, y podrían contribuir a sobreestimar la eficacia de la vacuna; (4) los test de positividad al DNA del VPH tienen baja especificidad y sensibilidad; y (5) los metaanálisis son de poco valor porque los datos son muy heterogéneos.

Los autores recomiendan a los tomadores de decisiones lo siguiente: (1) establecer una línea de base nacional para la epidemiologia de incidencia de cáncer, mortalidad y prevalencia de los subtipos de VPH, para poder tomar decisiones basadas en la evidencia; (2) asegurar que hay registros y vigilancia de cáncer antes de iniciar un programa de vacunación, para poder estudiar los cambios en la incidencia de cáncer y sus precursores; y (3) iniciar estudios de eficacia y efectividad de las vacunas, independientes de la industria.

En el Reino Unido, los programas de detección precoz tienen una efectividad del 80% y un estudio de costo-efectividad realizado en Australia concluyó que donde hay programas de detección precoz del cáncer cervical, la vacuna no es costo efectiva.

Los autores resumen los mensajes principales como sigue:

- Desconocemos la eficacia de las vacunas contra el VPH en la protección del cáncer de cérvix
- Los resultados de los ensayos clínicos que se han publicado podrían sobrestimar la eficacia porque: a. se hicieron frotis cervicales con demasiada frecuencia, muchas de las lesiones se hubieran podido autolimitar; b. se utilizaron medidas de impacto indirectas y combinadas, incluyendo infección por VPH y CIN 1 que raramente causan cáncer; c. se hicieron muchos análisis de subgrupo
- Las poblaciones incluidas en los ensayos difieren de la que están utilizando la vacuna
- No hay suficiente información sobre el impacto de las vacunas en CIN 3.
- Las mujeres deben seguir haciéndose pruebas de despistaje porque las vacunas no cubren todos los virus oncogénicos
- La información de los ensayos nos puede decir que ha pasado con las mujeres a los 5 y nueve años, pero no sabemos si los efectos protectores desaparecen después.

Referencia

1. Rees, C. P., Brhlikova, P., & Pollock, A. M. (2020). Will HPV vaccination prevent cervical cancer? Journal of the Royal Society of Medicine, 113(2), 64–78. https://doi.org/10.1177/0141076819899308
2. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. Syst Rev. 2018;7(1):8. Published 2018 Jan 18. doi:10.1186/s13643-018-0675-z

Uso inadecuado de antibióticos: culpable de más de 3.000 muertes al año en España

Carla Nieto Martínez

Medscape, 24 de diciembre de 2019
https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904833

El uso excesivo o inadecuado de antibióticos en España se ha definido como "un grave problema de salud pública", realidad que está dando lugar a iniciativas como la puesta de marcha de dos recientes campañas dirigidas a concientizar a la población y a los facultativos, sobre una cuestión que anualmente ocasiona alrededor de 3.000 muertes a nivel nacional.

Una de las campañas, denominada "Los antibióticos no valen para todo", lanzada por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el contexto de la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos (celebrada entre el 18 y el 24 de noviembre pasados) e impulsada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, centra su mensaje en el riesgo que implica para la salud de la población el uso excesivo e indebido de estos fármacos, incidiendo en que solo tratan infecciones bacterianas, no alivian el dolor ni la fiebre, y siempre deben utilizarse bajo prescripción médica.[1]

La otra campaña, coincidente en el tiempo, fue puesta en marcha por el consejo científico del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid bajo el lema "Un mal uso es abuso", con el objetivo de concientizar sobre la utilización racional de los antibióticos tanto a la población general como a los profesionales sanitarios.

La Dra. Belén Padilla, especialista en Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, señaló: "Entendemos que es necesario difundir esta

información para que llegue tanto a nuestros compañeros médicos como al resto de la población, ya que nos enfrentamos a un problema serio de salud pública que crecerá si continuamos haciendo uso indebido de los antibióticos".

"Asimismo, debemos advertir de su consumo responsable, ya que la resistencia a los antimicrobianos provoca pérdida de eficacia de los mismos, y una resistencia que ha ido creciendo a un ritmo imparable desde hace unos años", agregó la vicepresidenta del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid, y una de las artífices de la campaña.

A la cabeza del ranking europeo

Asimismo, la Dra. Padilla señaló a Medscape en Español que las bacterias multirresistentes causan más de 35.000 muertes al año en Europa, y 700.000 en todo el mundo. "Según estudios llevados a cabo por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, se calcula que en el país se producen 3.000 muertes al año por esta causa. Si no solucionamos este problema, en el año 2050 se prevé un total de 10 millones de muertes en el mundo, superando ampliamente las defunciones por problemas cardiacos y accidentes de tráfico".

"De forma añadida, la resistencia a los antibióticos genera un gasto sanitario adicional de aproximadamente 1.500 millones de euros anuales. Esta situación no es exclusiva de España, también existe en otros países de Europa y del resto del mundo, variando los datos según los estudios realizados y los métodos diagnósticos disponibles", agregó.

La Dra. Padilla destacó que esta realidad motiva el intenso trabajo que se realiza para controlar la situación desde la Unión Europea, en la que existe un mandato de los estados miembros sobre la puesta en marcha de planes de acción. "En España, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha desarrollado el plan nacional de resistencia a antibióticos, en el que participamos expertos de diferentes ámbitos de medicina, enfermería, farmacia y veterinaria, representando a sociedades científicas y otros organismos".

Dra. Maite Jorge

La Dra. Maite Jorge, responsable del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, explicó a Medscape en Español que aun cuando se confirma una tendencia decreciente en la tasa de consumo en humanos desde 2015 (periodo que coincide con la implementación del primer plan nacional de resistencia a antibióticos), España continúa en los primeros puestos de consumo de antibióticos entre los países de la Unión Europea. Según el eurobarómetro de 2018, en el último año 42% de los entrevistados había consumido antibióticos frente a 32% de la media europea.

El "precio del éxito" de la antibioticoterapia

Respecto a las causas que subyacen al incremento del uso inadecuado de estos fármacos, la Dra. Padilla se refirió al hecho de que el descubrimiento de los antibióticos en la década de 1940 supuso un descenso drástico en la mortalidad por enfermedades infecciosas que hoy en día está superada. "y este éxito ha sido también parte del inicio del mal uso de estos fármacos. A ningún médico le gusta que un paciente muera por una infección, que es una enfermedad 'curable', por lo que se ha abusado de los antibióticos".

Asimismo, la Dra. Padilla refirió que "los tiempos de tratamiento de las infecciones han cambiado, y actualmente existe el lema 'menoses más', es decir, a menos días de uso de antibióticos, más calidad, porque se generan menos resistencias, pero hay que tener el suficiente conocimiento clínico en enfermedades infecciosas para definir qué pacientes se benefician de este lema".

"Por otro lado, se ha abusado mucho del uso de antibióticos para tratar infecciones virales, como la gripe, al no tener un diagnóstico adecuado de las mismas, lo que ha generado una falsa seguridad entre la población que solicita la prescripción de antibióticos, o bien los consumen por su cuenta, al tenerlos en casa".

Asimismo, la Dra. Padilla destacó el hecho de que actualmente, gracias a la elevada calidad de los servicios de microbiología, "donde hay que recordar que España está a la cabeza mundial", el diagnóstico virológico ha mejorado mucho y en pocas horas se puede tener un resultado, lo que en muchos casos evitaría el uso de antibióticos, al descartar una infección bacteriana.

"Por tanto, debemos transmitir dos enseñanzas: una es que el mal uso de los antibióticos no solo genera resistencias a nivel individual al paciente que los toma, sino también al resto de la población. Y la otra, que no se deben consumir antibióticos sin prescripción médica y siempre se deben las recomendaciones de tiempo y de tratamiento".

En opinión de la Dra. Jorge, las causas del consumo elevado de antibióticos son múltiples: "Están las prácticas inadecuadas por parte de los profesionales de la salud (médicos, enfermería y farmacéuticos); automedicación; existencia de botiquines domésticos, o desconocimiento de los puntos SIGRE (puntos de recogida de fármacos de las farmacias)".

"A ello hay que unir la falta de educación sanitaria: 36% de la población española (datos del eurobarómetro de 2018) piensa que infecciones víricas como la gripe o la bronquitis o síntomas como el dolor de garganta o fiebre precisan del uso de antibióticos. También inciden en este elevado consumo la venta sin receta y el formato de envases no adecuados a la duración recomendada del tratamiento", añadió.

Resistencias, mal control de infecciones… y algunas ideas erróneas

La Dra. Padilla comentó que "existen algunos ejemplos de enfermedades concretas, como tuberculosis y gonococia, en las que ya existe dificultad para su tratamiento en algunos países, aunque es algo que todavía no ocurre en España. Estas dos enfermedades infecciosas son transmisibles de persona a persona, lo que aumenta la preocupación por las mismas".

En este sentido, la Dra. Jorge destacó el aumento de infecciones nosocomiales producidas por organismos resistentes a múltiples antimicrobianos, o los niveles altos de Enterobacteriaceae productoras de betalactamasa de espectro extendido, y S. aureus resistente a meticilina.

"A la población le falta concienciación acerca del grave problema de salud pública que constituye el mal uso de antibióticos, y desconoce el impacto que tiene en la mortalidad. Los fallecimientos atribuidos a esto son equiparables a los ocasionados en su conjunto por gripe, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y tuberculosis.

Por tanto, es necesario seguir con las estrategias recomendadas en el Plan nacional de resistencia a antibióticos de 2019 - 2021", explicó la Dra. Maite Jorge, destacando "el desconocimiento de que el uso de antibióticos solo está indicado en infecciones bacterianas".

Respecto a que en el ámbito de la atención primaria se haya detectado reticencia al uso de antibióticos en casos en los que estos son necesarios (equiparable, por ejemplo, a lo que ocurre con la corticofobia en el caso de los corticoides), la Dra. Jorge comentó que al parecer en la actualidad no existe fobia frente al uso de antibióticos, "aunque esta opinión no puede ser contrastada con datos científicos. En general, la reticencia existe frente a los efectos secundarios que puedan provocar, por ejemplo, intolerancia digestiva, diarrea, alergia, candidiasis, etc., y que son evitables con una adecuada información a los usuarios por parte de los profesionales a la hora de pautar un tratamiento antibiótico".

Profesionales médicos: áreas de mejora en el manejo de estos fármacos

En la campaña del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid se incluye de forma explícita una serie de recomendaciones sobre el manejo de los antibióticos por parte de los profesionales sanitarios, pues "entendemos que son una parte importante para frenar este problema, y aunque parezca obvio, es fundamental mejorar su formación en el uso de estos fármacos y la prevención y control de infecciones en cada una de las especialidades", indicó la Dra. Padilla.

Respecto a cuáles son las áreas de mejora en este sentido, la especialista las concretó en tres aspectos fundamentales, importantes y complementarios.

"Lo primero a tener en cuenta es que para frenar el aumento de la resistencia a los antibióticos se deben implementar los Programas de Uso Optimizado de Antibióticos (PROA). La multirresistencia afecta tanto a los pacientes hospitalizados como a los del ámbito extrahospitalario, ya se trate de infecciones graves o banales, por lo que los Programas de uso optimizado de antibióticos no deben quedarse tan solo en los hospitales, sino que deben abarcar también la atención fuera de éstos, en los centros de salud y centros de cuidados crónicos".

El segundo aspecto, según la Dra. Padilla, pasa por la creación de equipos multidisciplinares e interdisciplinares para abordar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades infecciosas, realizando un cuidado del paciente de forma conjunta, y aportando cada uno los conocimientos de su especialidad.

"Y, finalmente, la puesta en marcha de los Programas de uso optimizado de antibióticos y equipos multidisciplinars debe contar —y en el caso concreto de los Programas de uso optimizado de antibióticos, estar dirigidos— con expertos en enfermedades infecciosas, especialidad no reconocida oficialmente en España, lo que supone una rareza respecto al resto de la Unión Europea".

Por último, en relación a los temas en los que sería necesario mejorar y actualizar la formación en las distintas especialidades médicas respecto a la antibioterapia, la Dra. Padilla afirmó que las enfermedades infecciosas, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, han experimentado un avance muy importante en los últimos años, "y el conocimiento necesario para abarcarlo es de tal magnitud que ni tan siquiera los que nos dedicamos a las enfermedades infecciosas podemos englobarlo todo. Hay que tener en cuenta, además, que el uso de antibióticos se hace por parte de todas las especialidades médicas, que a su vez necesitan una especialización en su propio contenido. Con esto quiero resaltar la importancia de disponer de una formación continuada impartida por especialistas en la materia".

1. Fuente: Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. "Los antibióticos NO valen para todo". http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/comunicacion/campanas

Las doctoras Padilla y Jorge han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Farmacia y Dispensación

La polifarmacia no controlada es un gran problema
(Polypharmacy a big problem if left unchecked)
Alison McCook
Pharmacy Practice News, 17 de diciembre de 2019
https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/12-19/Polypharmacy-A-Big-Problem-If-Left-Unchecked/56729
Traducido por Salud y Fármacos

Durante años, la mujer ni siquiera se daba cuenta de que los medicamentos que estaba tomando podían ser peligrosos. Sus médicos tampoco, por lo que, con el tiempo, le recetaron múltiples medicamentos para tratar su fibromialgia, depresión y neuropatía periférica. Estos medicamentos tuvieron efectos diversos en su cuerpo, pero compartían una propiedad: todos eran anticolinérgicos (ACH), que bloquean la acetilcolina, el neurotransmisor que interactúa con otras células involucradas en el aprendizaje y la memoria.

A los 66 años, sin saberlo, la paciente estaba poniendo en riesgo su salud cognitiva.

Afortunadamente, era una paciente de Kaiser Permanente Northwest, con sede en Portland, Oregon, donde los clínicos se habían propuesto reducir el consumo de ACH entre los pacientes mayores, pues publicaciones recientes habían vinculado esta clase de medicamentos con el deterioro cognitivo (JAMA Intern Med 2019; 179 [8]: 1084-1093). Como parte de la intervención, un farmacéutico habló con la paciente y le explicó los riesgos de sus medicamentos ACH. En el transcurso de unos meses, la paciente cambió sus medicamentos por opciones más seguras,

disminuyendo la fluoxetina, la ciclobenzaprina y la desipramina, y reemplazándolas con duloxetina y gabapentina.

"Este régimen tiene un riesgo mucho menor de deterioro cognitivo", dijo Marti Groeneweg, el supervisor de los servicios de farmacia clínica en Kaiser Permanente durante una sesión sobre polifarmacia en 2019. Además, el cambio no empeoró los problemas subyacentes de la paciente, señaló el Dr. Groeneweg. La paciente dijo "que hacía años que no se había sentido tan bien, que tenía una vida nueva".

En los adultos mayores la polifarmacia puede ser peligrosa, incluso potencialmente mortal, y los proveedores de todo el país están tratando de ayudar a los pacientes mayores a abandonar el uso de múltiples tipos de medicamentos riesgosos, incluyendo los ACH, los medicamentos que activan el sistema nervioso central (SNC), los opioides y las benzodiacepinas.

Estos esfuerzos son muy necesarios, dados los riesgos de la polifarmacia. En una revisión, los pacientes mayores con cinco o más recetas tenían un riesgo 88% mayor de experimentar un evento farmacológico adverso en comparación con aquellos que tomaban menos medicamentos, y la polifarmacia se asoció con costos médicos 30% superiores (Expert Opin Drug Saf 2014; 13 [1]: 57-65).

Una gran cantidad de datos también señalan los riesgos de ciertos tipos de polifarmacia. Por ejemplo, en un estudio, los pacientes de 70 años y mayores que tomaron un fármaco activador del sistema nervioso central (SNC), como un antipsicótico, antidepresivo o benzodiacepina, en combinación con opioides tuvieron un riesgo 1,5 veces mayor de caerse. Cuando los pacientes tomaban dos o más medicamentos activadores del SNC, el riesgo de caídas fue 2,3 veces superior (Gerontology 1998; 44 [4]: 217-221).

La combinación de benzodiacepinas y opioides, por si sóla, puede ser mortal: un estudio de veteranos estadounidenses descubrió que la mitad de las personas que murieron por sobredosis de medicamentos estaban usando benzodiacepinas y opioides (Br Med J 2015; 350: h2698).

Los riesgos de los ACH están bien documentados. Un artículo reciente encontró que los adultos mayores que tomaron la mayor cantidad de dosis de medicamentos de esta clase (es decir, antihistamínicos, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, antieméticos y antimuscarínicos) tenían un riesgo 49% mayor de desarrollar demencia en comparación con aquellos que antes del estudio no consumían ACH (JAMA Intern Med 2019; 179 [8]: 1084-1093). Aunque los hallazgos surgieron de un estudio retrospectivo, "despertó la alarma de que la asociación es real", dijo Sunshine Sommers, gerente de servicios de farmacia clínica en Kaiser Permanente.

Actuando sobre las ACH

En 2018, Kaiser Permanente Northwest comenzó a probar una intervención centrada en los ACH. Proporcionó información sobre alternativas seguras y reducción gradual, envió cartas firmadas por los médicos a sus pacientes explicando los riesgos, actualizó las historias clínicas para actualizar las alertas de mejores prácticas y solicitó a los farmacéuticos que revisaran las listas de medicamentos de los pacientes más complejos (como la mujer de 66 años con fibromialgia, depresión y neuropatía periférica). A mediados de año, Kaiser Permanente había reducido el número promedio de recetas mensuales por cada 1,000 miembros de Medicare de una de las clases de ACH que más se recetan, los antidepresivos tricíclicos en el 28%, dijo el Dr. Groeneweg.

Ir eliminando el consumo de estos medicamentos problemáticos puede ser difícil, señaló Rainelle Gaddy, la copresentadora de Clinical Programs Pharmacy Lead for Humana Pharmacy Solutions que tiene la sede en Alabama. Muchos pacientes toman estos medicamentos para tratar el dolor y no quieren arriesgarse a sentirse peor, y ahí es donde los farmacéuticos "pueden desempeñar un papel fundamental", dijo la Dra. Gaddy. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado que se implemento en 2018 encontró que una intervención educativa para pacientes y médicos dirigida por un farmacéutico redujo las recetas riesgosas e inapropiadas como las de hipnóticos sedantes, antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos. A los seis meses, el 43% de los pacientes mayores que recibieron la intervención ya no estaban tomando esos medicamentos, frente al 12% de los que no recibieron la intervención (JAMA 2018; 320 [18]: 1889-1898).

"Involucrar a los pacientes y educarlos, así como educar a sus proveedores también puede ser una intervención exitosa", dijo el Dr. Groeneweg.

Intervenciones flexibles

Estas discusiones pueden ocurrir en el contexto de una revisión integral de medicamentos o una intervención con un objetivo determinado, señaló la Dra. Gaddy. Si los farmacéuticos no tienen suficiente tiempo cara a cara con los pacientes, pueden hacer llamadas telefónicas, enviar cartas o correos electrónicos, o incluso boletines informativos, pidiéndoles a los pacientes que los llamen si tienen preguntas. "Estas comunicaciones no solo otorgarán al paciente información general, sino que crearán una oportunidad para que los pacientes llamen y realmente hablen con un farmacéutico".

Si los pacientes están dispuestos a cambiar o disminuir los medicamentos, los farmacéuticos pueden ayudar contactando al médico, dijo. Algunos farmacéuticos pueden no darse cuenta de que sus pacientes están viendo especialistas u otros médicos que también recetan opioides y otros medicamentos para el SNC, pero pueden recibir faxes, guías de bolsillo y correos con la lista de pacientes en esta categoría, acompañada de una breve explicación de los riesgos que comunique el mensaje. Estas comunicaciones son una "herramienta adicional", dijo la Dra. Gaddy. "Para que los proveedores puedan acceder a una guía fácil en lugar de tener que buscar toda la información".

La Dra. Gaddy señaló que Humana ha implementado programas piloto para abordar la polifarmacia en los ancianos y están pendientes de los resultados, pero la misma estrategia no funcionará con todos los pacientes, enfatizó. Pedir a los pacientes que cambien algo que según ellos está funcionando" es una discusión difícil de mantener con cualquier persona, en este caso con un adulto mayor que quiera seguir tomando sus medicamentos", anotó. "Por lo tanto, es realmente clave e importante adaptar el acercamiento a las características de los pacientes".

Los hospitales continúan ahorrando al usar lo biosimilares
(Hospitals continue to save from biosimilar switches)
David Wild
Pharmacy Practice News, 10 de diciembre de 2019
https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/12-19/Hospitals-Continue-to-Save-From-Biosimilar-Switches/56844
Traducido por Salud y Fármacos

Los hospitales continúan ahorrando al usar los biosimilares, siempre que logren que los médicos usen estas opciones más baratas.

En un póster presentado en la reunión clínica de mitad de año de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) 2019 (Póster 4-017), un hospital comunitario que forma parte de un gran sistema de salud informó un ahorro de US$180.000 en el costo de los medicamentos, durante un período de cinco meses. Esto fue después de implementar una estrategia para identificar los productos preferidos, ya fueran biosimilares u originales, aprobar intercambios terapéuticos automáticos a biosimilares para tres productos biológicos de uso frecuente, y proporcionar información a los prescriptores sobre la seguridad y eficacia de los biosimilares.

Lisa Farah, RPh, farmacéutica especializada en oncología que trabaja en el Hospital Universitario Geauga del Centro Médico de, Chardon, Ohio, y sus colegas querían identificar primero a los clínicos del hospital que continuaban prescribiendo un producto de referencia, a pesar de la disponibilidad de un biosimilar y de un formulario que fomentaba el uso de biosimilares. El equipo revisó los registros de dispensación para 2018 y envió a los médicos una carta notificándoles que estaban implementando un protocolo de sustitución automática.

"[Esperábamos] que la carta alentara a los proveedores a recetar el biosimilar a quienes iniciaran un tratamiento nuevo y en el tratamiento de mantenimiento, para así agilizar el proceso de aprobación por los seguros", dijeron.

Farah, quien presentó el póster en la reunión de ASHP, y su equipo también entregaron literatura sobre la seguridad y eficacia de los biosimilares específicos que iban usar a los médicos. Cuando los proveedores confirmaron la recepción y la comprensión de los materiales, el equipo que aprueba los gastos obtuvo las autorizaciones previas de las compañías de seguros para entregar biosimilares a los pacientes. Los farmacéuticos podrían ver que el departamento de financias había aprobado el biosimilar en una página web.

En un análisis del impacto del proceso, que inicialmente se centró en tres biosimilares, Farah y sus colegas encontraron que el 45% de los pacientes que usaban el producto de referencia filgrastim, el 38.5% de los pacientes que usaban infliximab y el 23.5% de los pacientes tratados con pegfilgrastim habían sido transferidos a producto preferido del sistema de salud, en estos casos todos eran biosimilares.

Los ahorros correspondientes al cambio a un biosimilar totalizaron aproximadamente US$172.000 por los 10 pacientes que cambiaron al biosimilar de infliximab, US$5.950 por los cuatro pacientes que cambiaron a un biosimilar de pegfilgrastim, y US$740 por los nueve pacientes que cambiaron a un biosimilar de filgrastim.

"Hemos dado un entrenamiento especial al personal que autoriza los gastos para enfatizar la necesidad de obtener autorizaciones previas para los tres biosimilares específicos, en lugar de sus contrapartes de referencia", señaló Farah, sugiriendo que si no se incluye a este personal en la estrategia se pierden oportunidades para la conversión.

La reticencia de los médicos fue otra razón por la cual las tasas de cambio a los biosimilares no fueron más altas, indicó, y dijo que su hospital podría aumentar sus "ahorros si ciertos proveedores se unían" y permitían la conversión de pacientes a recibir tratamiento de mantenimiento con un biosimilar.

"Además de los datos muy convincentes que aparecen en la literatura publicada, ahora podemos compartir noticias igualmente convincentes con nuestros médicos, ya que durante el año que hemos estado implementando esta iniciativa, prácticamente no hemos tenido efectos adversos en los pacientes que han cambiado o iniciado tratamiento con un biosimilar, y la eficacia ha sido la misma", enfatizó Farah.

El sistema de salud, incluyendo los hospitales comunitarios como el de Farah, ahora están evaluando la conveniencia de utilizar los biosimilares de trastuzumab y bevacizumab.

Farah no reportó conflictos financieros relevantes.

Francia aprueba la dispensación por dosis unitarias en farmacias
Alberto Cornejo
El Global, 4 febrero 2020
https://elglobal.es/farmacia/francia-aprueba-la-dispensacion-por-dosis-unitarias-en-farmacias/

La medida entrará en vigor en 2022 para aquellos medicamentos "cuya forma farmacéutica lo permita" y sin perjudicar de la libertad de prescripción".

La Asamblea Nacional de Francia ha aprobado de forma definitiva —una vez ratificado por el Senado— el proyecto de nueva Ley de Economía Circular del Estado y lucha contra el despilfarro, la cual incluye un artículo para aplicar la dispensación por dosis unitarias en las farmacias galas a partir del 1 de enero de 2022.

Esta norma —que incluye un paquete de medidas para el mejor aprovechamiento de los recursos en diversos sectores y contribuir a una mejor economía y medio ambiente— indica que "para evitar el desperdicio de medicamentos (…) a partir del 1 de enero de 2022 se hará efectiva la dispensación de medicamentos por unidades". Eso sí, "cuando su forma farmacéutica lo permita y sin perjudicar la libertad de prescripción del médico", concreta el texto de la enmienda incluida a última hora del trámite parlamentario del proyecto.

Cabe recordar que la dispensación por unidosis ya formó parte del programa electoral con el que el actual presidente de la República, Enmanuel Macron, concurrió a los últimos comicios

(2017). Precisamente, ha sido su formación política, La República en Marcha, quien ha presentado esta disposición al texto original.

La propuesta se basa en los resultados de un estudio puesto en marcha en 2014 por el Instituto Nacional de Investigación Médica en torno a la posible aplicación de la dispensación en dosis unitarias con antibióticos. Los resultados demostraron una reducción en torno al 10 por ciento de las cantidades (dosis) de antibióticos administradas y una satisfacción del 80 por ciento de los pacientes implicados en la prueba. No obstante, las principales entidades representativas de la farmacia francesa se negaron a participar en el citado estudio al no valorarse cuestiones como la influencia en el cumplimiento terapéutico e incluso la carga de trabajo adicional para los farmacéuticos por el reenvasado.

Por ejemplo, el sindicato farmacéutico galo UPSO —que en Francia ejerce funciones propias de patronal— ha criticado que se haya incluido y aprobado esta enmienda "sin contar con los profesionales sanitarios implicados". "Siempre hemos rechazado la dispensación en unidosis. No mejora el cumplimiento terapéutico ni siquiera para los ancianos y es peligroso para los pacientes almacenar medicamentos a granel en sus botiquines. La desaparición de los pictogramas de los envases será perjudicial para la seguridad del paciente", ha denunciado en un comunicado.

USPO recuerda que la industria farmacéutica ya viene haciendo esfuerzos para adaptar los envases a las nuevas recomendaciones para limitar el desperdicio de los medicamentos y luchar contra las resistencias antimicrobianas en el caso de los antibióticos. Precisamente, este sindicato es partidario de establecer otras medidas encaminadas a dotar de mayor capacidad al farmacéutico sobre las duraciones de los tratamientos prescritos de cara a "evitar dispensar cantidades inapropiadas".

Un decreto indicará el listado
Tras la publicación de esta ley, será un futuro decreto el que proporcionará el listado de medicamentos afectados y los detalles concretos sobre el embalaje, etiquetado y la información a efectos de trazabilidad que deberán contener los envases unitarios.

"Soy escéptica con la medida y prefiero esperar a conocer el decreto" ha indicado por su parte la presidenta de la Orden Nacional de Farmacéuticos de Francia, Catherine Wolf-Thal, en una entrevista que publica el medio especializado Le Moniteur des Pharmacies.

España: proyecto 'fantasma' en 2011
Cabe recordar que la medida que acaba de aprobar Francia está ya implantada en parte del espectro internacional (como Reino Unido) y que también en España tuvo lugar un intento en 2011.

Por entonces, un proyecto impulsado por el Ministerio que lideraba Leire Pajín (PSOE) —tramitado por la vía de la resolución ministerial— planteaba el fraccionamiento y dispensación en envases unitarios de aquellos fármacos "con forma oral sólida o presentaciones monodosis de formas líquidas", así como que la adecuación de los envases se realizaría "en algunos casos desde los laboratorios y en otros desde las oficinas de farmacia".

Incluso, la propia ministra llegó a adelantar que las primeras presentaciones en formato unidosis que llegarían a las farmacias "a partir de febrero de 2011" serían paracetamol de 650 miligramos y 1 gramo e ibuprofeno de 400 y 600 miligramos, —fabricados por Onedose y comercializados por Ferrer—. Sin embargo, la realidad fue otra: las farmacias nunca tuvieron noticias de las unidosis. El proyecto acabó 'muriendo' sin siquiera ver la luz… Y sin explicación oficial.

Utilización

Cómo el tramadol, promocionado como un opioide más seguro, se convirtió en un peligro en el tercer mundo *(How tramadol, touted as safer opioid, became 3rd world peril)*
Emily Schmall, Claire Galofaro
AP News, 12 de diciembre de 2019
https://apnews.com/56b0e448d317684a2344b5efcd9cca37
Traducido por Salud y Fármacos

Los reportes fueron llegando cada vez con mayor urgencia: camiones de píldoras incautadas, escolares tomando píldoras, píldoras en los bolsillos de terroristas muertos.

Se ha anunciado en todo el mundo que estas píldoras son más seguras que las OxyContins, las Vicodins y las fentanilos que han causado tanta devastación. Pero ahora son la raíz de lo que las Naciones Unidas han llamado "la otra crisis de los opioides", una epidemia que no aparece tanto en titulares en las noticias en EE UU pero que se extiende por los países más vulnerables del planeta.

El abuso masivo del opioide tramadol tiene lugar en varios continentes, India, África y el Medio Oriente, creando estragos internacionales que algunos expertos atribuyen a una falta de regulación de narcóticos y un error al calcular los riesgos del medicamento. El opioide se promocionó como una forma de aliviar el dolor con poco riesgo de abuso. A diferencia de otros opioides, el tramadol se comercializaba libremente por todo el mundo, sin controles internacionales que tienen los narcóticos más peligrosos.

Pero el abuso ha llegado a ser tan enorme que algunos países están pidiendo a las autoridades internacionales que intervengan.

Grunenthal, la compañía alemana que originalmente fabricó el medicamento está haciendo campaña por mantener el statu quo, explicando que son las píldoras falsificadas las que en gran medida están causando problemas. Las regulaciones internacionales dificultan la entrada de narcóticos en países con sistemas de salud desorganizados, dice la compañía, y agregar tramadol a la lista impediría que los pacientes que sufren pudieran acceder a algún tipo de opioide.

"Este es un gran dilema de salud pública", dijo el Dr. Gilles Forte, secretario del comité de la OMS que recomienda cómo

regular los medicamentos. El tramadol, porque no está regulado, está disponible en zonas de guerra y naciones empobrecidas. Pero se abusa mucho de él por exactamente esa misma razón. "Es un equilibrio realmente muy complicado de alcanzar".

El tramadol no ha sido tan mortal como otros opioides (https://apnews.com/e1a20ea9537d079696d5300caaa53344), y la crisis no está matando tanto como en EE UU. Aun así, los gobiernos, desde EE UU a Egipto y Ucrania se han dado cuenta de que el medicamento es más peligroso de lo que se creía y han tratado de controlar el comercio de tramadol. El estado de Punjab, en el norte de India, es el centro de la epidemia de opioides de India y fue el último en tomar medidas enérgicas. Las píldoras estaban en todas partes, como medicamentos legítimos vendidos en farmacias, pero también había falsificaciones ilícitas que distribuían los vendedores ambulantes.

Este año, las autoridades incautaron cientos de miles de tabletas, prohibieron la mayoría de las ventas en farmacias y cerraron las fábricas que las producían, y subieron el precio de US$0,35 por paquete de 10 píldoras a US$14. El gobierno abrió una red de centros de tratamiento, temiendo que aquellos que se habían vuelto adictos a los opioides se desesperaran y recurrieran a la heroína. Muchas personas se apresuraron a buscar ayuda para manejar una abstinencia insoportable.

Para algunos, el tramadol se había vuelto tan esencial como la comida.

"Cuando no comes, empiezas a sentir hambre. Algo parecido sucede cuando no consumes tramadol", dijo Deepak Arora de 30 años, soldador en una tienda de autos, quien tomaba 15 tabletas al día, tanto que tuvo que robar a su familia para poder comprarlas. "Vives como si estuvieras muerto".

Jeffery Bawa, un funcionario de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Droga y el Delito, se dio cuenta de lo que estaba sucediendo en 2016, cuando viajó a Mali en África occidental, uno de los países más pobres del mundo, atrapado por la guerra civil y el terrorismo. Preguntaron a la gente cuales eran sus preocupaciones más apremiantes. La mayoría no dijo hambre o violencia, sino tramadol.

Una mujer dijo que los niños intoxicados por el opioide se tambalean por las calles; los padres lo agregan al té para calmar el dolor del hambre. Funcionarios nigerianos dijeron en una reunión de las Naciones Unidas sobre el tráfico de tramadol que el número de personas que viven con adicción es ahora mucho mayor que el número de personas con SIDA o VIH.

El uso de tramadol está tan extendido que hace unos años los científicos de Camerún creían que habían descubierto una versión natural en las raíces de los árboles. Pero no era natural: los agricultores compraron píldoras y se las dieron a su ganado para evitar los efectos del calor debilitante. Sus desechos contaminaron el suelo y el químico se filtró en los árboles.

Bawa explicó que la policía descubrió que los terroristas tenían tramadol, y traficaban con el medicamento para financiar sus redes y lo tomaban para fortalecer su capacidad de violencia.

La mayor parte provenían de India. La industria farmacéutica de genéricos baratos, crece rápidamente en el país. Las fábricas producen imitaciones y las envían a granel a todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas.

En 2017, la policía informó que había confiscado tramadol de India por un valor de US$75 millones destinado al grupo terrorista del Estado Islámico. Las autoridades interceptaron 600.000 tabletas dirigidas a Boko Haram. Se encontraron otros tres millones en una camioneta en Níger, en cajas disfrazadas con logotipos de la ONU. La agencia advirtió que el tramadol estaba jugando "un papel directo en la desestabilización de la región".

"No podemos permitir que la situación se salga de control", decía la alerta.

Grunenthal sostiene que el tramadol tiene un bajo riesgo de abuso; la mayoría de las píldoras que causan problemas son imitaciones, no productos farmacéuticos legítimos, y las encuestas estadounidenses han mostrado niveles más bajos de abuso que con otros analgésicos de venta con receta. La compañía presentó un informe a la OMS en 2014, diciendo que el evidente abuso en "un número limitado de países" debería considerarse "en el contexto de las inestabilidades políticas y sociales de la región".

Pero algunos países ricos, preocupados por el aumento del abuso, también están tratando de controlar el medicamento.

Reino Unido y EE UU lo regularon en 2014. El Dr. Karsten Juhl Jorgensen, director interino del Nordic Cochrane Center y uno de los médicos que analizaron los materiales dijo que Dinamarca no controló el tramadol hasta 2017, cuando los periodistas pidieron a los médicos que revisaran los estudios presentados a los reguladores para respaldar la afirmación de que tiene un bajo riesgo de adicción. Todos acordaron que los documentos no prueban que sea más seguro.

Jorgensen añadió "Sabemos que los opioides figuran entre los medicamentos más adictivos del planeta, por lo que la afirmación de que alguien diga que ha desarrollado uno que no es adictivo, es una afirmación extraordinaria, y las afirmaciones extraordinarias requieren evidencia. Y allí no estaba esa evidencia. Nos han engañado a todos y la gente está molesta por eso".

Jorgensen compara las afirmaciones de que el tramadol es de bajo riesgo con el de las compañías estadounidenses que ahora enfrentan miles de demandas que alegan que las campañas engañosas que promocionaban la seguridad de los opioides desataron la epidemia de adicción en EE UU.

Stefano Berterame, jefe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, dijo que hay una diferencia crítica: la crisis no es tan mortal como la estadounidense, que comenzó con los opioides de venta con receta y pasó a la heroína y el fentanilo. En general, el tramadol no causa la depresión respiratoria que lleva a la muerte por sobredosis.

Pero está afectando principalmente a las naciones pobres, donde las estadísticas de sobredosis son erráticas, dijo Berterame, por lo que se desconoce las consecuencias verdaderas del tramadol.

Las Naciones Unidas establecieron la Junta Internacional de Control de Narcóticos en 1961 para evitar al mundo el "daño grave" que causa la adicción. Desde entonces la Junta ha seguido la venta internacional de los opioides.

La exención del tramadol significa que no se requiere autorización cuando el medicamento cruza fronteras. Según los expertos, su fácil disponibilidad también genera confusión entorno a qué es el tramadol. En muchos países, se cree que mejora el estado de ánimo o se usa para la depresión y el estrés postraumático. Algunos lo toman para mejorar la función sexual o soportar un trabajo agotador.

Grunenthal sintetizó tramadol en la década de 1960, cuando la compañía se vio envuelta en un escándalo por la promoción de su sedante, la talidomida, que causó defectos de nacimiento extremos en miles de bebés cuyas madres lo consumieron durante el embarazo. Inicialmente se creía que el tramadol tenía un riesgo bajo de abuso porque los ensayos iniciales estudiaron el tramadol inyectado, la ruta más potente para la mayoría de los opioides. Pero los investigadores descubrieron más tarde que el tramadol libera una dosis mucho más potente si se toma por vía oral, por la forma en que se metaboliza en el hígado.

El mercado mundial de tramadol se expandió rápidamente en la década de 1990. En el 2000, la OMS, que evalúa los medicamentos y recomienda su clasificación, identificó informes de dependencia. Desde entonces, un comité ha revisado el medicamento varias veces, y aunque recomendó que permanezca bajo vigilancia se negó a incluirlo en la regulación internacional.

No hay alternativa al tramadol, dijo Forte, el secretario del comité. Es el único opioide disponible en algunos de los lugares más desesperados del mundo; las organizaciones de ayuda humanitaria que operan en zonas de guerra y desastres naturales dependen de él. Se usa ampliamente, no porque sea un medicamento particularmente bueno, dijo. El opioide más efectivo es la morfina, pero la morfina está estrictamente controlada y los países en crisis temen su abuso. El tramadol se convirtió en el producto preferido precisamente porque no está controlado.

La OMS está analizando si algún otro medicamento podría ocupar su lugar, pero hasta ahora no ha encontrado ninguno. Mientras tanto, dijo Forte, la agencia está trabajando con las naciones afectadas para descubrir falsificaciones.

El tramadol legítimo sigue siendo un negocio lucrativo: una investigación de mercado estima que el mercado global asciende a alrededor de US$1.400 millones, según Grunenthal. Hace mucho tiempo que perdió la protección de la patente. Ahora lo fabrican muchas compañías y se vende bajo unas 500 marcas. Grunenthal lo comercializa como Tramal y también Zaldiar, que es tramadol combinado con paracetamol. En 2018, esos productos generaron €174 millones (US$191 millones), según el informe anual de la compañía.

"El objetivo de Grunenthal es desarrollar y entregar medicamentos y soluciones que aborden las necesidades no satisfechas de los pacientes, con el objetivo de mejorar su calidad de vida", escribió la compañía en un comunicado donde reconoce que los opioides representan un riesgo de abuso y adicción. "Lo hacemos con los más altos estándares éticos".

Grunenthal también vende otros opioides y se está expandiendo por todo el mundo. The Associated Press reveló este año que los ejecutivos se vieron envueltos en un caso de corrupción en Italia, donde alegan que pagaron ilegalmente a un médico para promover el uso de opioides.

La compañía ha hecho campaña para evitar que se regule el tramadol. Financió encuestas que encontraron que la regulación impediría el tratamiento del dolor y pagó a consultores para que fueran a la OMS a defender que es más seguro que otros opioides.

El portavoz Stepan Kracala dijo que la regulación no necesariamente reduciría el comercio ilícito y podría ser contraproducente: cuando no hay opciones legales, algunos pacientes desesperados por el dolor recurren al mercado negro. La larga lucha de Egipto contra el abuso de tramadol es un ejemplo, dijo. El país promulgó una regulación estricta en 2012 y una encuesta posterior descubrió que algunos pacientes con cáncer usaban tramadol falsificado para aliviar su dolor.

Kracala también identificó a las decisiones regulatorias como prueba de la seguridad del tramadol: EE UU en 2014 agregó el tramadol a su lista de sustancias controladas, pero lo incluyó en una categoría inferior a la de los opioides como la oxicodona o la morfina, lo que indica que es menos riesgoso.

Aumentan las solicitudes para cambiar eso.

El hospital de la Clínica Mayo de Minnesota, a medida que la epidemia estadounidense se intensificaba, trató de reducir la prescripción de opioides después de la cirugía, dijo el cirujano Cornelius Thiels. Los médicos comenzaron a cambiar a los pacientes a tramadol porque se promovía como más seguro. Pero Thiels y sus colegas analizaron los datos de prescripción y se sorprendieron al descubrir que los pacientes a los que se les recetó tramadol tenían la misma probabilidad de acabar utilizándolo a largo plazo.

Este año publicaron estos resultados para alertar a las autoridades, dijo Thiels: "No hay un opioide seguro. Tramadol no es una alternativa segura. No haberlo descubierto antes es un error. Es lamentable que nos haya tomado tanto tiempo. Necesitamos aprender mucho más al respecto, pero creo que sabemos lo suficiente como para empezar a actuar".

Los reguladores indios sabían que las grandes cantidades que se fabricaban en el país se estaban distribuyendo a nivel nacional e innumerables indios han acabado con adicción. Pero S.K. Jha, responsable de la región norte de la Oficina de Control de Narcóticos de India, dijo que se sorprendió al enterarse en 2018 que el tramadol que se producía en India estaba causando enormes daños en África. Y añadió que entonces se dieron cuenta de que tenían que hacer algo.

India reguló el tramadol en abril de 2018. Los reguladores dicen que las exportaciones al extranjero y el abuso en India disminuyeron. Pero reconocen que el enorme tamaño de la industria farmacéutica y el ingenio de los traficantes hacen que

reducir el abuso y las exportaciones ilegales sea casi imposible. El tramadol sigue siendo fácil de encontrar.

Jyoti Rani se paró en la entrada de su casa y señaló las casas en donde dijo que todavía se vende tramadol. Vive en un vecindario de calles estrechas y desagües abiertos, donde los niños en edad escolar están sentados en la calle, encorvados en vez de estar en la escuela.

La adicción de Rani comenzó con la heroína. Cuando murió su hijo de 14 años, le entró la depresión.

"Quería suicidarme, pero terminé convirtiéndome en adicta", explicó llorando. Un médico le recetó tramadol para ayudar a dejar la heroina; pero ella acabó con una adicción. Se encerró en su habitación, sin comer ni cuidar a sus dos hijos. Rani usó tramadol hasta que se quedó sin dinero y entró en tratamiento. Ahora su familia le dice que vuelve a ser la misma.

La ofensiva contra el tramadol coincidió con la apertura de docenas de clínicas para las adicciones que administran medicamentos y asesoran a más de 30.000 por día.

"Estamos haciendo nuestro mejor esfuerzo", dijo Jha, "pero es un desafío para todos nosotros".

El esfuerzo de los países para controlar el tramadol por sí solos a menudo fracasa, particularmente en lugares donde la adicción se ha arraigado, según el Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales.

India consume el doble de opiáceos ilícitos que el promedio mundial. Los investigadores estiman que cuatro millones de indios consumen heroína u otros opioides, y una cuarta parte de ellos viven en Punjab, el corazón agrícola de la India que limita con Pakistán, donde algunos de los más vulnerables y desesperados recurren a las drogas.

Amandeep Kaur estaba embarazada cuando su esposo murió de un ataque al corazón. Ella recurrió al comercio sexual para llegar a fin de mes. No quería sentir, y una compañera que se dedicaba también a la prostitución le sugirió tramadol. No tenía idea de que se convertiría en adicta, pero eventualmente necesitó tres píldoras para pasar el día.

"Si no tenía tramadol, me sentía sin vida, me dolía el cuerpo como si me fuera a morir", dijo, y se unió a la fila de espera que se acumulaba a las puertas de la clínica de adicciones.

Los hábitos saludables disminuyen después de iniciar estatinas o antihipertensivos *(Healthy habits backslide after starting statins, antihypertensives)*
Patrice Wendling
Medscape, 5 de febrero de 2020
https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905072?nlid=133299_4061&WNL_esmdpls_200226_mscpedit_card&uac=276446CZ&impID=2292006&faf=1#vp_1
Traducido por Medscape Español

Los hábitos saludables decaen después de iniciar estatinas o antihipertensivos

Aunque los hábitos saludables para el corazón son una medicina potente para el control del riesgo cardiovascular, un estudio finlandés a gran escala revela que muchos pacientes, si no es que todos, se abstienen de hábitos sanos tras comenzar una estatina o un antihipertensivo.

Investigadores estudiaron a 41.225 trabajadores del sector público sin enfermedad cardiovascular al inicio, que respondieron a por lo menos dos encuestas realizadas a intervalos de 4 años de 2000 a 2013.

Los resultados muestran que el índice de masa corporal aumentó en todos los participantes, pero el incremento promedio fue más alto entre quienes comenzaron un antihipertensivo o una estatina (diferencia ajustada: 0,19; IC 95%: 0,16 - 0,22).

Los participantes que iniciaron el uso de fármacos tuvieron 82% más probabilidades de presentar obesidad (odds ratio [OR] ajustado: 1,82; IC 95%: 1,63 - 2,03).

Los que iniciaron la medicación también tuvieron más probabilidades de reducir la actividad física (diferencia ajustada: -0,09 MET horas/día), y tuvieron 8% más probabilidades de volverse físicamente inactivos (OR ajustado: 1,08; IC 95%: 1,01 - 1,17), independientemente de su actividad inicial.

"Mi inquietud cuando comencé este estudio era que las personas pensaran: 'Ya no necesito preocuparme por mis hábitos, pues ahora la medicación hará todo el trabajo por mí'. Nuestro estudio respalda esa idea", comentó la autora principal, Maarit J. Korhonen, Ph. D., investigadora sénior en la University of Turku, en Finlandia.

El estudio es mejor que muchos que se han realizado antes porque se analizan los cambios de los hábitos en el curso del tiempo, pero lamentablemente los resultados no son tan sorprendentes, comentó a Medscape el Dr. Russell Luepker, Profesor Mayo de Epidemiología y Salud Comunitaria en la University of Minnesota en Mineápolis, Estados Unidos.

"Las personas que comienzan a utilizar fármacos por su mayor riesgo cardiovascular pueden dejar de lado otras cosas. Vivimos en una cultura de píldoras", añadió.

El estudio se publicó en Journal of the American Heart Association.

En definitiva, la divergencia no hace ninguna diferencia
Aunque los datos brindan más apoyo a la creencia de que el inicio de medicación preventiva tiene más probabilidades de sustituir que complementar un estilo de vida saludable, hubo algunos signos positivos.

Los fumadores iniciales que comenzaron estatina o tratamiento antihipertensivo tuvieron 26% más probabilidades de dejar de fumar que los que permanecieron sin tratamiento (OR ajustado: 0,74; IC 95%: 0,64 - 0,85).

El consumo promedio de alcohol por semana disminuyó más entre quienes iniciaron medicación que en los que no la iniciaron (-1,85 g/semana; IC 95%: - 3,67 a -0,14), aunque las

probabilidades de un consumo intenso fueron similares en los dos grupos, informaron los autores.

Korhonen trató de explicar por qué se adoptaron algunos hábitos y otros se omitieron. Aunque el cese del tabaquismo a menudo da lugar a aumento de peso, esto no explicó el hallazgo del índice de masa corporal elevado. Los fumadores que tomaron fármacos y que dejaron de fumar aumentaron más de peso que los fumadores que dejaron el hábito, pero que no se trataron.

Durante el periodo de investigación, en Finlandia tuvo lugar una iniciativa nacional intensiva de salud pública dirigida a concientizar sobre la diabetes sacarina y sus factores de riesgo, incluidos los mismos factores de hábitos considerados en el estudio.

"Las personas finlandesas con hipertensión también han recibido información sobre todos esos cambios en los hábitos, y de todas maneras parece que hay una divergencia", agregó Korhonen. "Así que en verdad no tengo una explicación clara para eso".

Aunque frustrante para los médicos, la divergencia "probablemente no hace ninguna diferencia", añadió el Dr. Luepker. "Creo que en los estudios de las estatinas a gran escala algo de esto ocurre, pero los fármacos son más potentes".

"Esto me confirma que somos buenos para prescribir fármacos, pero no muy buenos para lograr que las personas modifiquen sus conductas relacionadas con la salud, y estos aspectos complementan a los fármacos".

Mejores mensajes

Dicho esto, el Dr. Luepker observó que las consultas médicas de 15 minutos no se prestan para charlas detalladas acerca de hábitos, y que se necesita más personal de apoyo y rembolso de seguros si se quiere mejorar el asesoramiento para modificar el estilo de vida.

No se sabe si los participantes en el estudio recibieron información o consejos sobre hábitos sanos, pero en general se recomienda que los pacientes vean con regularidad a una enfermera "tal vez una vez al año" después que se les prescriban estatinas o antihipertensivos, destacó Korhonen.

"Creo que con lo que se acaba de señalar en la nueva guía estadounidense para prevención primaria, que está en congruencia con las europeas, se han de encontrar y utilizar algunos nuevos enfoques: estrategias cognitivo-conductuales y también este enfoque multidisciplinario", agregó. "Necesitamos nuevas formas de hacer llegar el mensaje y brindar apoyo a los pacientes".

Dicho mensaje también debe tomar en cuenta la educación del paciente sobre salud, manifestó a *Medscape* la Dra. Nieca Goldberg, directora médica del *NYU Women's Heart Program*, en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos.

"Cuando hablamos con pacientes necesitamos descifrar lo que comprende el individuo. No todas las personas son iguales, y todo paciente que se atiende tiene un nivel diferente de educación sobre salud. Así que realmente necesitamos ajustar nuestro mensaje al paciente individual para tratar de descifrar qué lo motivará", puntualizó.

La Dra. Goldberg dijo que al prescribir estatinas resalta la importancia de la dieta y el ejercicio para reducir más el colesterol y el riesgo cardiovascular, pero la dosis de la medicación también puede ser un motivador potente para algunos.

"Solo puedo compartir lo que digo a mis pacientes y obtengo un cumplimiento relativamente satisfactorio: les digo que hacer esos cambios en el estilo de vida les ayudará a mantener la misma dosis del fármaco. Eso parece ser útil, pues las personas tienen la idea de que aumentar una dosis es algo malo", señaló.

Los investigadores utilizaron datos de reclamaciones de farmacia para determinar el uso de medicación, pero no contaron con información sobre dieta, presión arterial y niveles de colesterol de los participantes. Otras limitaciones son la posibilidad de generalizar los resultados fuera de la muestra relativamente homogénea de trabajadores, principalmente caucásicos y mujeres (84%; media de edad 52 años), dijo Korhonen.

Señaló que los resultados son congruentes con datos previos que provienen de la mayor parte de los estudios transversales que analizan solo estatinas o solo fármacos antihipertensivos, pero que probablemente este es el estudio más grande que se haya realizado hasta ahora sobre el tema, en que se analizan los dos tipos de fármacos, y también es longitudinal.

Los principales resultados no modificaron ostensiblemente los análisis de sensibilidad y de subgrupos, aunque dichos análisis demostraron que los aumentos del índice de masa corporal fueron más acentuados entre las personas de 40 a 49 años que tomaban fármacos.

Participantes que ya tenían tres o cuatro conductas no saludables al inicio (n = 1.231) también tuvieron un riesgo particular. Los que tomaban fármacos preventivos presentaron mayores incrementos del índice de masa corporal y disminuciones de MET hora/día que los que no iniciaron los fármacos, sin que se observaran diferencias significativas en el cambio en el consumo promedio de alcohol o en las probabilidades de tabaquismo activo.

"A los individuos que comenzaron a utilizar esos fármacos les diría que deben hacer lo posible por continuar controlando su peso, realizar actividades físicas, mantener moderado el consumo de alcohol y dejar de fumar, pues todos estos cambios les ayudan a disminuir su riesgo cardiovascular, y también a tener una vida más sana en general", finalizó Korhonen.

El estudio fue financiado por la Academia de Finlandia. Korhonen recibió apoyo de beca del Hospital de Distrito del Sudeste de Finlandia. El Dr. Luepker y la Dra. Goldberg han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Colombia. **"Aquí se venden fármacos hasta por grupos cerrados de WhatsApp, Instagram y Facebook"**
Pablo Correa Torres
El Espectador, 31 de enero de 2020
https://headtopics.com/co/aqu-se-venden-f-rmacos-hasta-por-grupos-cerrados-de-whatsapp-instagram-y-facebook-elespectador-11007671

La toxicóloga Lina María Peña demostró que un producto multivitamínico que se vendía en el país, la Vitacerebrina francesa, provocaba hemorragias en pacientes. Dice que aún no sabemos cómo controlar la venta indiscriminada de fármacos.

El Invima ha emitido siete alertas sobre la vitacerebrina francesa. Estos son algunos de los suplementos en los que se han encontrado falencias en las etiquetas. Invima - Archivo El descubrimiento de diclofenaco oculto en el popular medicamento Dololed por parte del laboratorio CROM-MASS, de la Universidad Industrial de Santander, tomó por sorpresa a medio país, pero no a los toxicólogos.

Semana tras semana llegan a sus manos reportes de médicos y pacientes preocupados por efectos adversos asociados a todo tipo de productos que inundan el mercado, legales e ilegales. La toxicóloga Lina María Peña, profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, acaba de publicar un artículo en la revista Clinical Toxicology en el que recuerda y expone un caso similar al del Dololed que se presentó desde mediados de 2017. Ese año recibió una llamada desde Urgencias de una EPS en Medellín que le reportó el caso de un paciente que venía tomando el multivitamínico Vitacerebrina francesa y presentaba una hemorragia. (El ingrediente oculto del Dololed, un medicamento 100% natural?). Revisé la información que tenía y con lo que declaraba el producto en la etiqueta era imposible que generara esas alteraciones.

En la siguiente semana nuevamente llamaron a reportar otros casos con el mismo producto. Ahí empecé a establecer una relación", relata la investigadora. Entre abril y junio de ese año se detectaron 36 casos similares en Antioquia. La mayoría eran mujeres y el promedio de edad rondaba los 52 años. Con los primeros casos decidió contar la situación en un grupo de WhatsApp que comparte con otros toxicólogos. Estos lo replicaron en otros grupos de médicos. Así se fue creando una alerta espontánea que pasó a medios de comunicación locales y nacionales.

El Invima tomó cartas en el asunto y al investigar algunos lotes del producto descubrió que contenía una sustancia no declarada: warfarina, un anticoagulante. "Mucha gente piensa que tomar vitaminas y suplementos nutricionales no le traerá problemas, porque asume que son naturales y perfectamente saludables", explica, "esto genera una falsa sensación de seguridad en los consumidores. Adicionalmente las personas no tienen claras las dosis, no leen las etiquetas, no verifican si el registro que aparece en el empaque está vigente o es correcto y aceptan sugerencias de amigos o conocidos para su consumo".

¿Por qué el fabricante mezcló este fármaco con los otros ingredientes? Nadie lo tiene claro. Lo cierto, dice Peña, es que los suplementos son productos de venta libre con regulaciones mínimas en muchos países, por lo que el etiquetado incorrecto es común y puede contener ingredientes no declarados. Los productos médicos que tergiversan deliberadamente su identidad, composición o fuente y contienen ingredientes farmacéuticos o sustancias tóxicas son una preocupación para la Organización Mundial de Salud y las autoridades sanitarias en todo el mundo.

En el caso de la Vitacerebrina francesa, el trabajo conjunto de los toxicólogos, las autoridades de salud y muchos medios de comunicación permitió (aparentemente) frenar el consumo.

Peña no ha vuelto a recibir reportes al respecto.

"El país tiene un gran reto para vigilar y controlar la venta de medicamentos. Es un reto compartido por las autoridades, el personal médico y en educación de la comunidad para que esto no siga sucediendo", comenta la profesora.

Otro caso peligroso
A pesar de que la venta de los productos ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex estaba prohibida desde 2011, tanto en Venezuela como en Colombia, la demanda continuó siendo alta en los años posteriores. Ambos productos seguían circulando con la promesa de combatir "la artritis, el reumatismo, la gota, la espondilitis, la osteoporosis, desgarres, torceduras, tendinitis, bursitis, ácido úrico y artrosis".

Juan Abelló y Tibisay Molina, médicos venezolanos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, notaron hacia 2016 que muchos de sus pacientes los seguían consumiendo. Aunque en algunos observaban "rápidas y notables mejorías" muchos también presentaban serios efectos secundarios. Motivados por esas quejas, Jines Contreras, José Miguel Delgado y Graciela Díaz, investigadores de la Universidad de Los Andes en Mérida, con el apoyo de José Henao y José Pinto, de la Universidad Industrial de Santander, decidieron recolectar muestras de ReumArtrit Plus, ReumArtrit Simplex y un tercero conocido como Flexdol. El trabajo les permitió identificar la presencia diclofenaco en ReumArtrit Simplex, prednisolona en ReumArtrit Plus y ambos compuestos en Flexdol.

"Los compuestos encontrados en las muestras analizadas son principios farmacéuticamente activos de origen sintético", concluyeron los autores en el artículo publicado al respecto. A pesar de las advertencias y alertas sanitarias, en algunas páginas de internet siguen figurando los tres productos. ¿Cómo controlarlo? No es un reto fácil.

De hecho nadie parece tener claro cómo controlar la avalancha de medicamentos que se venden hoy por internet, con publicidad en medios de comunicación, que se ofrecen por redes sociales como Instagram y hasta grupos cerrados de WhatsApp. "

¿Cómo podemos evitar que en un grupo cerrado de WhatsApp o Facebook se ofrezcan productos? ¿Cómo controlar que cualquier persona abra una cuenta en Instagram y empiece a ofrecer productos para bajar de peso, la disfunción eréctil o la caída del pelo? Realmente no lo sé", insiste Peña. Todo esto sumado a los ya tradicionales problemas de precios, presión tecnológica, riesgos y malas prácticas de una parte de la industria farmacéutica tradicional hacen ver la importancia de seguir fortaleciendo las instituciones de control y la investigación en estas áreas en el país.

Colombia**. Por qué los bogotanos siguen utilizando antibióticos sin receta**
Salud y Fármacos, 31 de marzo de 2020

En Colombia, como en la mayoría de los países de América Latina, el uso de antibióticos sin receta médica es relativamente frecuente. Para entender mejor las causas subyacentes, Aponte-González et al, farmacéuticos de la Universidad Nacional de Colombia, realizaron cuatro grupos focales con un total de 21 residentes en Bogotá de entre 25 y 50 años [1]. Se intentó que la muestra fuese representativa, pero estuvo sesgada a favor de las mujeres (n=18) y de los profesionales (todos habían completado los estudios preuniversitarios, 4 eran profesionales, 1 técnica y 10 tenían postgrado). Todos gozaban de cobertura de salud.

Aunque el tamaño de la muestra es reducido y los mismos autores reconocen que no es representativa del comportamiento de los residentes de Bogotá y mucho menos de los colombianos, el estudio aporta algunos elementos que no se habían discutido en la literatura existente y ratifica lo encontrado en otros estudios realizados dentro y fuera de Colombia. La revisión de la literatura existente y la contextualización de los hallazgos en el contexto internacional es particularmente interesante.

A continuación, resumimos los principales hallazgos:

- Aunque antes de empezar el grupo focal se explicó lo que era un antibiótico, algunos participantes no los distinguían de otros productos para tratar enfermedades crónicas
- En general, los participantes desconocían la duración que suele tener un tratamiento con antibióticos
- Para algunos, la ventaja de los antibióticos es que actúan rápidamente
- Algunos saben que los antibióticos pueden tener efectos adversos
- Algunos sabían que contribuyen a la resistencia antibacteriana pero no les preocupaba mucho y pensaban que la resistencia solo afecta al que consume los antibióticos, sin repercutir en la comunidad
- Algunos participantes reconocían que automedicarse con antibióticos no es recomendable
- En general, a los niños solo les administran antibióticos si los receta un médico
- Las personas con alguna enfermedad crónica son más renuentes a automedicarse con antibióticos
- Las razones que los llevan a automedicarse con antibióticos incluyen
    - Dificultades de acceso a servicios de salud (hacer cita o larga espera en urgencias y copagos)
    - Experiencia previa con ese antibiótico
    - Fácil acceso en las farmacias
    - Mayor confianza en el farmacéutico que conocen de toda la vida que en el médico, y algunos piensan que los farmacéuticos prescriben mejor que los médicos
    - Algunos consideran que el médico tiene mas interés en sus finanzas que en el paciente, y tienden a prescribir pocos medicamentos
    - Al automedicarse ahorran tiempo y dinero
- La mayor parte de los antibióticos se obtienen en la farmacia, y en segundo lugar usan remanentes de tratamientos anteriores, pero son renuentes a utilizar remanentes de otras personas

Entre las sugerencias para mejorar la situación se sugiere:

- Los participantes en los grupos focales sugirieron mayor educación sobre el tema, principalmente en el lugar de trabajo
- Se discutió la posibilidad de restringir el acceso a los antibióticos en las farmacias, pero había poca confianza en que sirviera de algo, pues pensaban que se encontrarían formas de violar la norma. Además, otra ventaja de las farmacias es que no hace falta que vaya el paciente a comprar el medicamento
- Mejorar el acceso a los servicios de salud, sobre todo para los estratos socioeconómicos más bajos
- Los participantes no estaban a favor de servicios de consulta telefónica para emergencias, ni de que se permitiera que las enfermeras y otros profesionales de la salud prescribieran antibióticos
- Los autores discuten que es importante educar a la comunidad en general sobre el alcance de la resistencia antimicrobiana, porque podría animar a muchos a cambiar su comportamiento, aunque reconocen que este aspecto debería confirmarse en otros estudios.
- Hay que mejorar la relación entre los médicos y los pacientes

Los autores afirman que la comunidad percibe a los antibióticos, a diferencia de otros medicamentos, como productos efectivos que actúan rápidamente. Desde ese punto de vista son "más útiles" que otros productos.

Referencia

1. Aponte-González J, González-Acuña A, Lopez J, Brown P, Eslava-Schmalbach J. Perceptions in the community about the use of antibiotics without a prescription: Exploring ideas behind this practice. Pharm Pract (Granada). 2019;17(1):1394. doi:10.18549/PharmPract.2019.1.1394 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463418/